

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

## 1. IME ZDRAVILA

DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

### Rak prostate

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*) s prednizonom oz. prednizolonom ali brez njega, indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate.

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

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

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

Za metastatskega, hormonsko občutljivega raka prostate je ne glede na sočasno uporabo prednizona ali prednizolona priporočena premedikacija z 8 mg deksametazona peroralno 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

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

Docetaxel 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 Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

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

V kombinaciji 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

##### *Metastatski, proti kastraciji odporen 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).

##### *Metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate*

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne 6 ciklov. Nepretrgano je mogoče uporabljati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan.

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Za 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 enodnevnih infuzij, 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) skvamoznoličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih intravenskih infuzij 1. dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

#### 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  $75 \text{ na } 60 \text{ mg/m}^2$ . Če bolnik tudi pri odmerku  $60 \text{ mg/m}^2$  še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

##### Adjuvantna terapija raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje raka dojke z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

##### V kombinaciji s cisplatinom

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

##### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov pri bolnikih, ki prejemajo docetaksel v

kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

| <b>Toksičen učinek</b>          | <b>Prilagoditev odmerka</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| driska 3. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.                                                             |
| driska 4. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.                                                                  |
| stomatitis/mukozitis 3. stopnje | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %. |
| stomatitis/mukozitis 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 študijah SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) 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 DOCETAKSEL KABI za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

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

##### 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).

##### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

##### Hematologija

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

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

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

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

##### Učinki na prebavila

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z nevtropenijo, zlasti če imajo tveganje za pojav zapletov na prebavilih. Večina primerov se je sicer pojavila med prvim ali drugim ciklusom sheme, ki je vključevala docetaksel, toda enterokolitis se lahko razvije kadar koli in lahko povzroči smrt že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede zgodnjih znakov resnih toksičnih učinkov na prebavila (glejte poglavja 4.2, 4.4 Hematologija in 4.8).

##### Preobčutljivostne reakcije

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

je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

### Kožne reakcije

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

V povezavi z zdravljenjem z docetakselom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo hudi kožni neželeni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepsom 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 odmerki docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > 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 glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

Izhodiščno je priporočljivo opraviti pregled srca.

## Očesne bolezni

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

## Drugi primarni malignomi

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

## Sindrom lize tumorja

Po prvem ali drugem ciklu zdravljenja z docetakselom so poročali o sindromu lize tumorja (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za sindrom lize tumorja (npr. bolnike z okvaro ledvic, hiperurikemijo, masivnim tumorjem, hitrim napredovanjem), je treba natančno spremljati. Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo korigirati dehidracijo in zdraviti visoko koncentracijo sečne kisline.

## Drugo

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati kontracepcijo. Moški morajo kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

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

## Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

### Starejši bolniki

*Previdnost pri uporabi pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke*

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

*Previdnost pri uporabi pri raku prostate, odpornem proti kastraciji*

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji (TAX 327), 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 povišane 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.

*Previdnost pri uporabi pri hormonsko občutljivem raku prostate*

Od 545 bolnikov, ki so bili v študiji hormonsko občutljivega raka prostate (študija STAMPEDE) zdravljeni z docetakselom na 3 tedne, je bilo 296 bolnikov starih 65 let ali več in 48 bolnikov 75 let ali več. V skupini, ki je prejela docetaksel, je o preobčutljivostni reakciji, nevtropeniji, anemiji, zadrževanju tekočine, dispneji in spremembi nohtov poročalo več bolnikov, starih  $\geq 65$  let, kot bolnikov, mlajših od 65 let. Nobeno od teh povečanj pogostnosti ni doseglo 10-odstotne razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Bolniki, stari 75 let ali več, so imeli v primerjavi z mlajšimi bolniki večjo (vsaj  $10\%$  večjo) pojavnost nevtropenije, anemije, driske, dispneje in okužb zgornjih dihal.

*Previdnost pri uporabi pri adenokarcinomu želodca*

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

To zdravilo vsebuje 395 mg alkohola (etanola) v 1 ml kar ustreza 39,5 % m/v. Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 1 uro, bodo učinki alkohola verjetno manj izraziti.

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

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina 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 presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi/ Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi ter moškim, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost oziroma zaploditev otroka. Povedati jim je treba, da morajo v primeru zanositve takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Zaradi tveganja genotoksičnosti docetaksela (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja.

##### Nosečnost

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

### Dojenje

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko docetaksel spremeni plodnost moških (glejte poglavje 5.3). Zato se morajo moški, zdravljeni z docetakselom, pred zdravljenjem posvetovati glede ohranitve sperme.

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

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov (TAX327), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni 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 (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 545 bolnikov (študija STAMPEDE), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT.

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.

Najpogostejše 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 kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

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

Za kombinacijo z ADT in prednizonom ali prednizolonom (študija STAMPEDE) so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili v 6 ciklih zdravljenja z docetakselom in so imeli v skupini z docetakselom vsaj 2 % večjo pojavnost kot v kontrolni skupini; uporabljena je lestvica stopenj CTCAE.

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 vročinski oblivi, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter povišanje telesne temperature ali mrzlica. Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni živčevja

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

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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.

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                          | Pogosti neželeni učinki                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužbe (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 (S3/4: 0,8 %)                                                        | periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %) |
| Srčne bolezni                                         |                                                                                                       | aritmija (nobene hude)                        |
| Žilne bolezni                                         |                                                                                                       | hipotenzija                                   |
| Bolezni prebavil                                      | navzea (S3/4: 3,3 %),<br>stomatitis (S3/4: 1,7 %),<br>driska (S3/4: 1,7 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,8 %) | zaprta                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)                                                            | spremenbe nohtov (hude: 0,8 %)                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                       | mialgija                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (huda: 12,4 %),<br>zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine                               |                                               |
| Preiskave                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)       |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom pri raku dojke

| 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                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %) | zvišanje AST S3/4 (< 1 %), zvišanje ALT S3/4 (< 1 %) |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

| Organski sistemi po MedDRA        | Zelo pogosti neželeni učinki | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužba (S3/4: 5,7 %)         |                         |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                | Pogosti neželeni učinki                                               | Občasni neželeni učinki                                                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | nevtropenija (S4: 51,5 %),<br>anemija (S3/4: 6,9 %),<br>trombocitopenija (S4: 0,5 %)                        | febrilna nevtropenija                                                 |                                                                              |
| Bolezni imunskega sistema                             | preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)                                                                               |                                                                       |                                                                              |
| Presnovne in prehranske motnje                        | anoreksija                                                                                                  |                                                                       |                                                                              |
| Bolezni živčevja                                      | periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %),<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,<br>spremembe nohtov (hude: 0,7 %),<br>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>povišana telesna temperatura (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 %) |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

| 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 s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                                                                                                                           |                         |
| Psihiatrične motnje                  | nespečnost                                                                                                                                                           |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                  | Pogosti neželeni učinki |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Bolezni živčevja                                        | parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija                                                                               |                         |
| Očesne bolezni                                          | močnejše solzenje, konjunktivitis                                                                                             |                         |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                               | srčno popuščanje        |
| Žilne bolezni                                           | limfedem                                                                                                                      |                         |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja                                           |                         |
| Bolezni prebavil                                        | navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu                                                 |                         |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov                                                                                 |                         |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija, artralgijska bolečina 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 zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

*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 sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom pri raku dojke

| 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 %)        |

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

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri metastatskem, proti kastraciji odpornim rakom prostate

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                  | Pogosti neželeni učinki                          |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>spremembe nohtov (nobnih hudih)                 | eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)            |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                               | artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | utrujenost (S3/4: 3,9 %),<br>zastajanje tekočine (hudo 0,6 %) |                                                  |

Za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem so v preglednici prikazani neželeni učinki za zdravilo DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT (študija STAMPEDE)

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                   | Pogosti neželeni učinki                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | nevtropenija (S3-4: 12 %)<br>anemija<br>febrilna nevtropenija (S3-4: 15 %)                                                                     |                                                                                                                                                 |
| Bolezni imunskega sistema                               |                                                                                                                                                | preobčutljivost (S3-4: 1 %)                                                                                                                     |
| Bolezni endokrinega sistema                             |                                                                                                                                                | sladkorna bolezen (S3-4: 1 %)                                                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                                                                                                                                                | anoreksija                                                                                                                                      |
| Psihiatrične motnje                                     | nespečnost (S3: 1 %)                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (≥S3: 2 %) <sup>a</sup><br>glavobol                                                                           | omotica                                                                                                                                         |
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                                                | zamegljen vid                                                                                                                                   |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                                | hipotenzija (S3: 0 %)                                                                                                                           |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (S3: 1 %)<br>kašelj (S3: 0 %)<br>okužba zgornjih dihal (S3: 1 %)                                                                      | faringitis (S3: 0 %)                                                                                                                            |
| Bolezni prebavil                                        | driska (S3: 3 %)<br>stomatitis (S3: 0 %)<br>zaprtost (S3: 0 %)<br>navzea (S3: 1 %)<br>dispepsija<br>bolečine v trebuhu (S3: 0 %)<br>flatulenca | bruhanje (S3: 1 %)                                                                                                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (S3: 3 %) <sup>a</sup><br>spremembe nohtov (S3: 1 %)                                                                                 | izpuščaj                                                                                                                                        |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | letargija (S3-4: 2 %)<br>gripi podobni simptomi (S3: 0 %)<br>astenija (S3: 0 %)<br>zastajanje tekočine                                         | povišana telesna temperatura (S3: 1 %)<br>oralna kandidoza<br>hipokalcemija (S3: 0 %)<br>hipofosfatemija (S3-4: 1 %)<br>hipokaliemija (S3: 0 %) |

<sup>a</sup> Iz študije GETUG AFU15.

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantne terapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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) - kumulativnimi podatki:

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                    | Pogosti neželeni učinki                             | Občasni neželeni učinki                                                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | okužba (S3/4: 2,4 %),<br>nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)                                                                     |                                                     |                                                                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | anemija (S3/4: 3 %),<br>nevtropenija (S3/4: 59,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 1,6 %),<br>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 %),<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: < 0,1 %)                                                  | periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)         | sinkopa (S3/4: 0 %),<br>nevrotoksičnost (S3/4: 0 %),<br>somnolenca (S3/4: 0 %) |
| Očesne bolezni                                          | konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)                                                                                                  | motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %)                     |                                                                                |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                 | aritmija (S3/4: 0,2 %)                              |                                                                                |
| Žilne bolezni                                           | vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)                                                                                                  | hipotenzija (S3/4: 0 %),<br>vnetje žile (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 %),<br>stomatitis (S3/4: 6,0 %),<br>bruhanje (S3/4: 4,2 %),<br>driska (S3/4: 3,4 %),<br>zaprtje (S3/4: 0,5 %) | bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)                    |                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (persistentna: < 3%),<br>toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %),<br>spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)                     |                                                     |                                                                                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 0,7 %),<br>artralgija (S3/4: 0,2 %)                                                                             |                                                     |                                                                                |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | amenoreja (S3/4: NA)                                                                                                            |                                                     |                                                                                |

| Organski sistemi po MedDRA                      | Zelo pogosti neželeni učinki                                               | Pogosti neželeni učinki                                                   | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | astenija (S3/4: 10,0 %), vročica (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %) |                                                                           |                         |
| Preiskave                                       |                                                                            | povečanje telesne mase (S3/4: 0 %), zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %) |                         |

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

#### *Bolezni živčevja:*

V študiji TAX316 se je pri 84 bolnicah (11,3 %) v kraku TAC in pri 15 bolnicah (2 %) v kraku FAC med zdravljenjem pojavila periferna senzorična nevropatija, ki je trajala še med obdobjem spremljanja. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opazili pri 10 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,3 %) v kraku FAC. V študiji GEICAM 9805 se je med zdravljenjem nastala periferna senzorična nevropatija nadaljevala še med obdobjem spremljanja pri 10 bolnicah (1,9 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opazili pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Srčne bolezni:*

V študiji TAX316 se je kongestivno srčno popuščanje pojavilo 26 bolnicam (3,5 %) v kraku s TAC in 17 bolnicam (2,3 %) v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle. V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela kongestivnega srčnega popuščanja (KSP) nobena bolnica v kraku TAC in 1 bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije, še trajajoče KSP pa so zabeležili pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Bolezni kože in podkožja:*

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

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

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

V študiji TAX316 so amenorejo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 202 od 744 bolnic v kraku TAC (27,2 %)

in pri 125 od 736 bolnic v kraku FAC (17,0 %). Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so amenorejo še vedno opažali pri 121 od 744 bolnic v kraku TAC (16,3 %) in pri 86 bolnicah v kraku FAC (11,7 %). V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost amenoreje, ki se je začela med obdobjem zdravljenja in je trajala v obdobje spremljanja, zabeležili pri 18 bolnicah (3,4 %) v kraku TAC in pri 5 bolnicah (1,0 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so amenorejo še vedno opažali pri 7 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC.

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

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

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

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

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

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

#### *Akutna levkemija/mielodisplastični sindrom:*

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

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

#### *Nevtropenični zapleti:*

Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

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

|                                     | <b>Brez primarne profilakse z G-CSF<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>S primarno profilakso z G-CSF<br/>(n = 421)<br/>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 zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

| Organski sistemi po MedDRA                                  | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                  | Pogosti neželeni učinki                                                                                                       | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                           | okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba                                                    |                                                                                                                               |                         |
| Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi) |                                                                                               | bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)                                                                                            |                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                        | nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)            | febrilna nevtropenija                                                                                                         |                         |
| Bolezni imunskega sistema                                   |                                                                                               | preobčutljivost (brez težjih primerov)                                                                                        |                         |
| Presnovne in prehranske motnje                              | anoreksija (S3/4: 0,6 %)                                                                      |                                                                                                                               |                         |
| Bolezni živčevja                                            | disgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)                         | vrtočlavlavica                                                                                                                |                         |
| 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 %)                                                                                                        |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                      | Zelo pogosti neželeni učinki                                                   | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | letargija (S3/4: 3,4 %),<br>pireksija (S3/4: 0,6 %),<br>retenca tekočine, edem |                         |                         |
| Preiskave                                       |                                                                                | povečanje telesne mase  |                         |

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

| Organski sistemi po MedDRA                                                 | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                                                            | Pogosti neželeni učinki                                                                                         | Občasni neželeni učinki |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                                          | okužba (S3/4: 3,6 %)                                                                                                                                                                    | nevtropenična okužba                                                                                            |                         |
| Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi) |                                                                                                                                                                                         | bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)                                                                              |                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                       | nevtropenija (S3/4: 83,5 %),<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 %)                                                                                          | ishemija miokarda       |
| 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/<br>odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtost (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 %)                                                                                          |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                      | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                      | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 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):*

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

##### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

##### *Bolezni imunskega sistema:*

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

##### *Bolezni živčevja:*

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

##### *Očesne bolezni:*

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

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

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

##### *Srčne bolezni:*

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

##### *Žilne bolezni:*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

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

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitisa, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

#### *Bolezni prebavil:*

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

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

Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

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

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

#### *Bolezni kože in podkožja:*

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o kožnem eritematoznem lupusu, o buloznih erupcijah, npr. o multifornnem eritemu in o hudih kožnih neželenih učinkih kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Opisani so bili primeri trajne alopecije (pogostnost ni znana).

#### *Bolezni sečil:*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko. Poročali so o sindromu lize tumorja, lahko s smrtnim izidom (pogostnost ni znana).

#### *Mišično-skeletne motnje*

Med zdravljenjem z docetakselom so poročali o miozitisu (pogostnost ni znana).

#### 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 (citostatiki), Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), Taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rak dojke

*DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (krak 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> (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen 20 mg na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC. 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<br>bolnic              | število<br>bolnic | preživetje brez bolezni |           |        | celotno preživetje   |           |        |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
|                                   |                   | razmerje<br>tveganj*    | 95 % IZ   | p =    | razmerje<br>tveganj* | 95 % IZ   | p =    |
| <b>št. pozitivnih<br/>bezgavk</b> |                   |                         |           |        |                      |           |        |
| celotno                           | 745               | 0,80                    | 0,68–0,93 | 0,0043 | 0,74                 | 0,61–0,90 | 0,0020 |
| 1–3                               | 467               | 0,72                    | 0,58–0,91 | 0,0047 | 0,62                 | 0,46–0,82 | 0,0008 |
| 4+                                | 278               | 0,87                    | 0,70–1,09 | 0,2290 | 0,87                 | 0,67–1,12 | 0,2746 |

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

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

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

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah 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                                           | 195                            | 0,7                     | 0,45-1,1  |
| Pozitivno                                           | 344                            | 0,62                    | 0,4-0,97  |
| <b>Velikost tumorja</b>                             |                                |                         |           |
| ≤ 2 cm                                              | 285                            | 0,69                    | 0,43-1,1  |
| > 2 cm                                              | 254                            | 0,68                    | 0,45-1,04 |
| <b>Histološka stopnja</b>                           |                                |                         |           |
| 1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo) | 64                             | 0,79                    | 0,24-2,6  |
| 2. stopnja                                          | 216                            | 0,77                    | 0,46-1,3  |
| 3. stopnja                                          | 259                            | 0,59                    | 0,39-0,9  |
| <b>Menopavzalno stanje</b>                          |                                |                         |           |
| Pred menopavzo                                      | 285                            | 0,64                    | 0,40-1    |
| Po menopavzi                                        | 254                            | 0,72                    | 0,47-1,12 |

\*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

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

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid

IZ = interval zaupanja

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v 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 mg/m<sup>2</sup> na 6 tednov in 6 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne). Docetaksel je zvečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %,  $p < 0,0001$ ), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v prim. z 11 tedni,  $p = 0,0004$ ) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci,  $p = 0,01$ ).

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

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

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

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

### DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom

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

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

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

### DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s trastuzumabom

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

| parameter                                        | docetaxel in trastuzumab <sup>1</sup><br>n = 92 | docetaxel <sup>1</sup><br>n = 94 |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| delež odziva<br>(95 % IZ)                        | 61 %<br>(50–71)                                 | 34 %<br>(25–45)                  |
| mediano trajanje odziva<br>(mesece)<br>(95 % IZ) | 11,4<br>(9,2–15,0)                              | 5,1<br>(4,4–6,2)                 |
| mediani ČDN (mesece)<br>(95 % IZ)                | 10,6<br>(7,6–12,9)                              | 5,7<br>(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

### DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo*

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala 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 (TCis) 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 pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

### Rak prostate

Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. (TAX 327). 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 kraku tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronom kontrolnem kraku zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnimi kraki 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 kakovosti življenja (»Global Quality of Life«).

Metastatski hormonsko občutljiv rak prostate

### ŠTUDIJA STAMPEDE

Varnost in učinkovitost docetaksela med sočasno uporabo s standardno oskrbo (ADT) so pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem ovrednotili v randomizirani, multicentrični večstopenjski študiji z več skupinami (MAMS – *multi-arm multi-stage*) z zveznim, adaptivnim načrtom II./III. faze (študija STAMPEDE – MRC PR08). V terapevtski skupini je bilo skupaj vključenih 1776 moških:

- standardna oskrba + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklov.
- standardna oskrba sama.

Shema z docetakselom je bila uporabljena v kombinaciji z nepretrgano uporabo 5 mg prednizona ali prednizolona dvakrat na dan.

Od 1776 randomiziranih bolnikov jih je 1086 (61 %) imelo metastatsko bolezen, 362 je bilo randomiziranih na docetaksel v kombinaciji s standardno oskrbo, 724 pa jih je prejelo samo standardno oskrbo.

Med temi bolniki z metastatskim rakom prostate je bilo mediano celokupno preživetje značilno daljše v skupini, ki je prejela docetaksel, kot v skupini, ki je bila deležna le standardne oskrbe; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela standardni oskrbi 19 mesecev daljše (ROg = 0,76, 95 % IZ = 0,62-0,92, p = 0,005).

Rezultate učinkovitosti pri bolnikih z metastatskim rakom prostate v skupini z docetakselom v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter standardne oskrbe za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija STAMPEDE)

| Opazovani dogodek                                                           | Docetaksel + standardna oskrba | Standardna oskrba sama |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Število bolnikov z metastatskim rakom prostate                              | 362                            | 724                    |
| Mediano celotno preživetje (mesece)<br><b>95 % IZ</b>                       | 62<br>51–73                    | 43<br>40–48            |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,76<br>(0,62–0,92)<br>0,005   |                        |
| Preživetje brez neuspeha <sup>b</sup><br>Mediana (mesece)<br><b>95 % IZ</b> | 20,4<br>16,8–25,2              | 12<br>9,6–12           |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,66<br>(0,57–0,76)<br>< 0,001 |                        |

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana iz testa razmerja verjetij in prilagojena za vse stratifikacijske dejavnike (razen centra in načrtovanega hormonskega zdravljenja) ter stratificirana po obdobju zdravljenja.

<sup>b</sup> Preživetje brez neuspeha: čas od randomizacije do prvega znaka vsaj enega od naslednjega: biokemičnega neuspeha (opredeljenega kot zvišanje PSA za 50 % 24-tedensko obdobje znotraj najnižje vrednosti in nad 4 ng/ml ter potrjenega s ponovnim testiranjem ali z zdravljenjem); napredovanja bodisi lokalno, v bezgavkah ali oddaljenih metastaz; skeletnega dogodka; smrti zaradi raka prostate.

### Študija CHAARTED

Varnost in učinkovitost docetaksela, uporabljenega na začetku androgenskega deprivacijskega zdravljenja (ADT) pri bolnikih z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate, so ovrednotili v randomizirani multicentrični študiji III. faze (študija CHAARTED). Skupno 790 moških je bilo vključenih v 2 terapevtski skupini:

- ADT + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, uporabljen na začetku ADT in uporabljan na 3 tedne 6 ciklov,
- ADT samo.

Mediano celokupno preživetje je bilo v skupini z docetakselom značilno daljše kot v skupini z ADT

samim; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela ADT 13,6 meseca daljše (razmerje ogroženosti (ROg) = 0,61, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,47-0,80, p = 0,0003). Rezultate o učinkovitosti docetaksela v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica: Učinkovitost docetaksela in ADT za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija CHAARTED)

| Opazovani dogodek                                             | Docetaksel + ADT | ADT samo    |
|---------------------------------------------------------------|------------------|-------------|
| Število bolnikov                                              | 397              | 393         |
| Mediano celokupno preživetje (mesece)                         |                  |             |
| Vsi bolniki                                                   | 57,6             | 44,0        |
| 95 % IZ Prilagojeno razmerje ogroženosti                      | 49,1–72,8        | 34,4–49,1   |
|                                                               | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,47–0,80)      | --          |
| Vrednost p <sup>a</sup>                                       | 0,0003           | --          |
| Preživetje brez napredovanja bolezni                          |                  |             |
| Mediana (mesece)                                              | 19,8             | 11,6        |
| 95 % IZ                                                       | 16,7–22,8        | 10,8–14,3   |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,60             | --          |
| 95 % IZ                                                       | 0,51–0,72        | --          |
| Vrednost p <sup>*</sup>                                       | P<0,0001         | --          |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 6 mesecih – N(%)                   | 127 (32,0)       | 77 (19,6)   |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 12 mesecih – N(%)                  | 110 (27,7)       | 66 (16,8)   |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji <sup>b</sup> |                  |             |
| Mediana (mesece)                                              | 20,2             | 11,7        |
| 95 % IZ                                                       | (17,2–23,6)      | (10,8–14,7) |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,51–0,72)      | --          |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Čas do kliničnega napredovanja <sup>c</sup>                   |                  |             |
| Mediana (mesece)                                              | 33,0             | 19,8        |
| 95 % IZ                                                       | (27,3–41,2)      | (17,9–22,8) |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,50–0,75)      | --          |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |

<sup>a</sup> Spremenljivke časa do dogodka: stratificirani log-rang test.

Spremenljivke deleža odziva: Fisherjev eksaktni test.

\*Vrednost p za opisen namen.

\*\*Odziv PSA: Odziv za prostato specifičnega antigena: koncentracija PSA < 0,2 ng/ml na dveh zaporednih meritvah v presledku vsaj 4 tednov.

<sup>b</sup> Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji = čas od randomizacije do napredovanja PSA ali kliničnega napredovanja (tj. porast simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca), kar od tega se pojavi prej.

<sup>c</sup> Čas do kliničnega napredovanja = čas od randomizacije do kliničnega napredovanja (tj. porasta simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca).

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup>

1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

#### Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

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

\*nestratificirani log-rang test

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

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

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

#### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/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 (≥ 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 1000 mg/m<sup>2</sup> (F) na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv (≥ 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4

tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvekcionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim 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 (meseci)<br>(95 % IZ)                                  | 11,4<br>(10,1-14,0)                   | 8,3<br>(7,4-9,1)               |
| Popravljenost razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                        | 0,70<br>(0,55-0,89)                   |                                |
| *p-vrednost                                                                                         | 0,0042                                |                                |
| Mediano preživetje (meseci)<br>(95 % IZ)                                                            | 18,6<br>(15,7-24,0)                   | 14,5<br>(11,6-18,7)            |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                                      | 0,72<br>(0,56-0,93)                   |                                |
| **p-vrednost                                                                                        | 0,0128                                |                                |
| Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%)<br>(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] (%)<br>(95 % IZ) | 72,3<br>(65,1-78,8)                   | 58,6<br>(51,0-65,8)            |
| ***p-vrednost                                                                                       | 0,006                                 |                                |
| Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (meseci)<br>(95 % IZ)                       | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6)        | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                                      | 0,72<br>(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 induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<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. Cikle so ponavljali 3 cikle 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. Cikle 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 induksijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med 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 induksijskem 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 (mesece)<br>(95 % IZ)  | 70,6<br>(49,0–NP)                 | 30,1<br>(20,9–51,5)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p  | 0,70<br>(0,54–0,90)<br>0,0058     |                       |
| Mediano PBN (mesece)<br>(95 % IZ)                 | 35,5<br>(19,3–NP)                 | 13,1<br>(10,6–20,2)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>**vrednost p | 0,71<br>(0,56–0,90)<br>0,004      |                       |

| Končna točka                                                                                                                     | Docetaksel + Cis +5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p                                              | 71,8<br>(65,8–77,2)               | 64,2<br>(57,9–70,2)   |
|                                                                                                                                  | 0,070                             |                       |
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 76,5<br>(70,8–81,5)               | 71,5<br>(65,5–77,1)   |
|                                                                                                                                  | 0,209                             |                       |

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

\*nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20 mg/m<sup>2</sup>-115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, z razpolovnimi časi za fazo \*, \* in \* (terminalno) 4 minute, 36 minut ter med 11,1 in 17,5 ure ob vzorčenju do 24 ur. Dodatna študija, ki je pri bolnikih ocenjevala farmakokinetiko docetaksela v podobnih odmerkih (75-100 mg/m<sup>2</sup>), a v daljšem časovnem intervalu (22 dni), je pokazala daljši povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas med 91 in 120 urami. 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 skupine bolnikov

#### *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 ≥ 1,5-kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo ≥ 2,5-kratno ULN), se

je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

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

#### Kombinirana terapija

##### *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 genotoksičen po anevgeničnem mehanizmu v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80

brezvodni etanol

brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

2 leti

#### Viala po odprtju

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

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

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

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

Poleg tega sta fizikalna in kemijska stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC in tako kot je priporočeno.

### 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 ovojnine in vsebina

6 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in zeleno snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 1 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

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

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je zdravilo z delovanjem na novotvorbe (citostatik) in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem in pripravo raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

#### Priprava za intravensko aplikacijo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo eno vialo).**

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

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

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

**V zdravilu DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.** Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

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

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

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

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI pred uporabo vizualno pregledati, in če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/005

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

Datum prve odobritve: 29. 10. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 02. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Rak dojke

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

### Rak prostate

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*) s prednizonom oz. prednizolonom ali brez njega, indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate.

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

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

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

Za metastatskega, hormonsko občutljivega raka prostate je ne glede na sočasno uporabo prednizona ali prednizolona priporočena premedikacija z 8 mg deksametazona peroralno 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

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

Docetaksel apliciramo v enurni 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 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilagajanje odmerka med zdravljenjem).

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

V kombinaciji 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

##### *Metastatski, proti kastraciji odporen 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).

##### *Metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate*

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne 6 ciklov. Nepretrgano je mogoče uporabljati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan.

#### 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 docetakselom TAX 323 in TAX 324 raziskav so prejeli antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih infuzij, 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 indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim (neresektabilnim, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, ohranitev organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih intravenskih infuzij 1. dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

### 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  $75 \text{ mg/m}^2$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Če bolnik tudi pri odmerku  $60 \text{ mg/m}^2$  še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Adjuvantna terapija raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje raka dojke z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

#### V kombinaciji s cisplatinom

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

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

| <b>Toksičen učinek</b>          | <b>Prilagoditev odmerka</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| driska 3. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.                                                             |
| driska 4. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.                                                                  |
| stomatitis/mukozitis 3. stopnje | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %. |
| stomatitis/mukozitis 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 študijah SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) 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 DOCETAKSEL KABI za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

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

##### 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).

#### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

##### Hematologija

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

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

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

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

##### Učinki na prebavila

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z nevtropenijo, zlasti če imajo tveganje za pojav zapletov na prebavilih. Večina primerov se je sicer pojavila med prvim ali drugim ciklusom sheme, ki je vključevala docetaksel, toda enterokolitis se lahko razvije kadar koli in lahko povzroči smrt že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede zgodnjih znakov resnih toksičnih učinkov na prebavila (glejte poglavja 4.2, 4.4 Hematologija in 4.8).

##### Preobčutljivostne reakcije

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

je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

### Kožne reakcije

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

V povezavi z zdravljenjem z docetakselom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo hudi kožni neželeni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s sepsom 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 odmerki docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > 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 glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

Izhodiščno je priporočljivo opraviti pregled srca.

## Očesne bolezni

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

## Drugi primarni malignomi

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

## Sindrom lize tumorja

Po prvem ali drugem ciklu zdravljenja z docetakselom so poročali o sindromu lize tumorja (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za sindrom lize tumorja (npr. bolnike z okvaro ledvic, hiperurikemijo, masivnim tumorjem, hitrim napredovanjem), je treba natančno spremljati. Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo korigirati dehidracijo in zdraviti visoko koncentracijo sečne kisline.

## Drugo

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati kontracepcijo. Moški morajo kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

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

## Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

Simptomi kot so: abdominalne bolečine in občutljivost, povišana telesna temperatura, driska z ali brez

nevtropenije, so lahko zgodnja manifestacija resne gastrointestinalne toksičnosti ter jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

#### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

#### Starejši bolniki

##### *Previdnost pri uporabi pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke*

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

##### *Previdnost pri uporabi pri raku prostate, odpornem proti kastraciji*

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji (TAX 327), 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 povišane 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.

##### *Previdnost pri uporabi pri hormonsko občutljivem raku prostate*

Od 545 bolnikov, ki so bili v študiji hormonsko občutljivega raka prostate (študija STAMPEDE) zdravljeni z docetakselom na 3 tedne, je bilo 296 bolnikov starih 65 let ali več in 48 bolnikov 75 let ali več. V skupini, ki je prejela docetaksel, je o preobčutljivostni reakciji, nevtropeniji, anemiji, zadrževanju tekočine, dispneji in spremembi nohtov poročalo več bolnikov, starih  $\geq 65$  let, kot bolnikov, mlajših od 65 let. Nobeno od teh povečanj pogostnosti ni doseglo 10-odstotne razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Bolniki, stari 75 let ali več, so imeli v primerjavi z mlajšimi bolniki večjo (vsaj  $10\%$  večjo) pojavnost nevtropenije, anemije, driske, dispneje in okužb zgornjih dihal.

##### *Previdnost pri uporabi pri adenokarcinomu želodca*

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**

To zdravilo vsebuje 1,58 g alkohola (etanola) v 4 ml kar ustreza 39,5 % m/v.

Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 1 uro, bodo učinki alkohola verjetno manj izraziti.

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

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina 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 presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi/ Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi ter moškim, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost oziroma zaploditev otroka. Povedati jim je treba, da morajo v primeru zanositve takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Zaradi tveganja genotoksičnosti docetaksela (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja.

##### Nosečnost

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

### Dojenje

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko docetaksel spremeni plodnost moških (glejte poglavje 5.3). Zato se morajo moški, zdravljeni z docetakselom, pred zdravljenjem posvetovati glede ohranitve sperme.

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

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov (TAX327), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni 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 (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 545 bolnikov (študija STAMPEDE), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT.

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S3; 3.-4. stopnja = S3/4; 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostosti je: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), 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 pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejše 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 kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

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

Za kombinacijo z ADT in prednizonom ali prednizolonom (študija STAMPEDE) so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili v 6 ciklih zdravljenja z docetakselom in so imeli v skupini z docetakselom vsaj 2 % večjo pojavnost kot v kontrolni skupini; uporabljena je lestvica stopenj CTCAE.

Z docetakselom so pogosto opažali naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

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

#### Bolezni živčevja

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

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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.

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                          | Pogosti neželeni učinki                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužbe (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 (S3/4: 0,8 %)                                                        | periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %) |
| Srčne bolezni                                         |                                                                                                       | aritmija (nobene hude)                        |
| Žilne bolezni                                         |                                                                                                       | hipotenzija                                   |
| Bolezni prebavil                                      | navzea (S3/4: 3,3 %),<br>stomatitis (S3/4: 1,7 %),<br>driska (S3/4: 1,7 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,8 %) | zaprta                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)                                                            | spremembe nohtov (hude: 0,8 %)                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                       | mialgija                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (huda: 12,4 %),<br>zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine                               |                                               |
| Preiskave                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)       |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom pri raku dojke

| 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                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %) | zvišanje AST S3/4 (< 1 %), zvišanje ALT S3/4 (< 1 %) |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

| Organski sistemi po MedDRA        | Zelo pogosti neželeni učinki | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužba (S3/4: 5,7 %)         |                         |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                | Pogosti neželeni učinki                                               | Občasni neželeni učinki                                                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | nevtropenija (S4: 51,5 %),<br>anemija (S3/4: 6,9 %),<br>trombocitopenija (S4: 0,5 %)                        | febrilna nevtropenija                                                 |                                                                              |
| Bolezni imunskega sistema                             | preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)                                                                               |                                                                       |                                                                              |
| Presnovne in prehranske motnje                        | anoreksija                                                                                                  |                                                                       |                                                                              |
| Bolezni živčevja                                      | periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %),<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,<br>spremembe nohtov (hude: 0,7 %),<br>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>povišana telesna temperatura (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 %) |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

| 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 s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                                                                                                                           |                         |
| Psihiatrične motnje                  | nespečnost                                                                                                                                                           |                         |

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

*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 seapse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom pri raku dojke

| 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 |

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                            | Pogosti neželeni učinki                                                                  |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                          | močnejše solzenje                                                                                                                                       |                                                                                          |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)                                                                                                                | dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)                      |
| Bolezni prebavil                                        | stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija | bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | roka/noga sindrom (S3/4: 24 %), alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)                                                                     | dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %) |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 2 %), artralgiya (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, zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (9                              |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri metastatskem, proti kastraciji odpornim rakom prostate

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

| Organski sistemi po MedDRA                      | Zelo pogosti neželeni učinki                                  | Pogosti neželeni učinki |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost (S3/4: 3,9 %),<br>zastajanje tekočine (hudo 0,6 %) |                         |

Za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem so v preglednici prikazani neželeni učinki za zdravilo DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT (študija STAMPEDE)

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                   | Pogosti neželeni učinki                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | nevtropenija (S3-4: 12 %)<br>anemija<br>febrilna nevtropenija (S3-4: 15 %)                                                                     |                                                                                                                                                 |
| Bolezni imunskega sistema                               |                                                                                                                                                | preobčutljivost (S3-4: 1 %)                                                                                                                     |
| Bolezni endokrinega sistema                             |                                                                                                                                                | sladkorna bolezen (S3-4: 1 %)                                                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                                                                                                                                                | anoreksija                                                                                                                                      |
| Psihiatrične motnje                                     | nespečnost (S3: 1 %)                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (≥S3: 2 %) <sup>a</sup><br>glavobol                                                                           | omotica                                                                                                                                         |
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                                                | zamegljen vid                                                                                                                                   |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                                | hipotenzija (S3: 0 %)                                                                                                                           |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (S3: 1 %)<br>kašelj (S3: 0 %)<br>okužba zgornjih dihal (S3: 1 %)                                                                      | faringitis (S3: 0 %)                                                                                                                            |
| Bolezni prebavil                                        | driska (S3: 3 %)<br>stomatitis (S3: 0 %)<br>zaprtost (S3: 0 %)<br>navzea (S3: 1 %)<br>dispepsija<br>bolečine v trebuhu (S3: 0 %)<br>flatulenca | bruhanje (S3: 1 %)                                                                                                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (S3: 3 %) <sup>a</sup><br>spremembe nohtov (S3: 1 %)                                                                                 | izpuščaj                                                                                                                                        |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | letargija (S3-4: 2 %)<br>gripi podobni simptomi (S3: 0 %)<br>astenija (S3: 0 %)<br>zastajanje tekočine                                         | povišana telesna temperatura (S3: 1 %)<br>oralna kandidoza<br>hipokalcemija (S3: 0 %)<br>hipofosfatemija (S3-4: 1 %)<br>hipokaliemija (S3: 0 %) |

<sup>a</sup> Iz študije GETUG AFU15.

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantne terapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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) - kumulativnimi podatki:

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                    | Pogosti neželeni učinki                             | Občasni neželeni učinki                                                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | okužba (S3/4: 2,4 %),<br>nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)                                                                     |                                                     |                                                                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | anemija (S3/4: 3 %),<br>nevtropenija (S3/4: 59,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 1,6 %),<br>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 %),<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: < 0,1 %)                                                  | periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)         | sinkopa (S3/4: 0 %),<br>nevrotoksičnost (S3/4: 0 %),<br>somnolenca (S3/4: 0 %) |
| Očesne bolezni                                          | konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)                                                                                                  | motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %)                     |                                                                                |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                 | aritmija (S3/4: 0,2 %)                              |                                                                                |
| Žilne bolezni                                           | vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)                                                                                                  | hipotenzija (S3/4: 0 %),<br>vnetje žile (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 %),<br>stomatitis (S3/4: 6,0 %),<br>bruhanje (S3/4: 4,2 %),<br>driska (S3/4: 3,4 %),<br>zaprtje (S3/4: 0,5 %) | bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)                    |                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (persistentna: < 3 %),<br>toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %),<br>spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)                    |                                                     |                                                                                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 0,7 %),<br>artralgija (S3/4: 0,2 %)                                                                             |                                                     |                                                                                |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | amenoreja (S3/4: NA)                                                                                                            |                                                     |                                                                                |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | astenija (S3/4: 10,0 %),<br>vročica (S3/4: NA),<br>periferni edemi (S3/4: 0,2 %)                                                |                                                     |                                                                                |

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

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

#### *Bolezni živčevja:*

V študiji TAX316 se je pri 84 bolnicah (11,3 %) v kraku TAC in pri 15 bolnicah (2 %) v kraku FAC med zdravljenjem pojavila periferna senzorična nevropatija, ki je trajala še med obdobjem spremljanja. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opazili pri 10 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,3 %) v kraku FAC. V študiji GEICAM 9805 se je med zdravljenjem nastala periferna senzorična nevropatija nadaljevala še med obdobjem spremljanja pri 10 bolnicah (1,9 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opazili pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Srčne bolezni:*

V študiji TAX316 se je kongestivno srčno popuščanje pojavilo 26 bolnicam (3,5 %) v kraku s TAC in 17 bolnicam (2,3 %) v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle. V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela kongestivnega srčnega popuščanja (KSP) nobena bolnica v kraku TAC in 1 bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije, še trajajoče KSP pa so zabeležili pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Bolezni kože in podkožja:*

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

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

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

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

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

FAC.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

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

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

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

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

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

*Akutna levkemija/mielodisplastični sindrom:*

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

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

*Nevtropenični zapleti:*

Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

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

|                           | <b>Brez primarne profilakse z G-CSF<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>S primarno profilakso z G-CSF<br/>(n = 421)<br/>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 zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

| Organski sistemi po MedDRA                                  | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                           | Pogosti neželeni učinki                                                                                                              | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                           | okužba (S3/4: 6,3 %),<br>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 %),<br>anemija (S3/4: 9,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)               | febrilna nevtropenija                                                                                                                |                         |
| Bolezni imunskega sistema                                   |                                                                                                        | preobčutljivost (brez težjih primerov)                                                                                               |                         |
| Presnovne in prehranske motnje                              | anoreksija (S3/4: 0,6 %)                                                                               |                                                                                                                                      |                         |
| Bolezni živčevja                                            | disgevizija/parozmija,<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)                               | vrtočlavica                                                                                                                          |                         |
| Očesne bolezni                                              |                                                                                                        | zvečano solzenje,<br>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 %),<br>stomatitis (S3/4: 4,0 %),<br>diareja (S3/4: 2,9 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,6 %) | zaprtje,<br>ezofagitis/disfagija/<br>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,<br>suha koža,<br>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, edem                         |                                                                                                                                      |                         |
| Preiskave                                                   |                                                                                                        | povečanje telesne mase                                                                                                               |                         |

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

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

## Izkušnje v obdobju trženja

### *Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi):*

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

### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

### *Bolezni imunskega sistema:*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

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

### *Bolezni živčevja:*

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

### *Očesne bolezni:*

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

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

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

### *Srčne bolezni:*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

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

### *Žilne bolezni:*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

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

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitisa, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil:*

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

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

Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

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

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

bolezniijo jeter.

#### *Bolezni kože in podkožja:*

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o kožnem eritematoznem lupusu, o buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu in o hudih kožnih neželenih učinkih kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Opisani so bili primeri trajne alopecije (pogostnost ni znana).

#### *Bolezni sečil:*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko. Poročali so o sindromu lize tumorja, lahko s smrtnim izidom (pogostnost ni znana).

#### *Mišično-skeletne motnje*

Med zdravljenjem z docetakselom so poročali o miozitisu (pogostnost ni znana).

#### 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 (citostatiki), Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), Taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rak dojke

*DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (krak 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> (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen 20 mg na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC. 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<br>bolnic              | število<br>bolnic | preživetje brez bolezni |           |        | celotno preživetje   |           |        |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
|                                   |                   | razmerje<br>tveganj*    | 95 % IZ   | p =    | razmerje<br>tveganj* | 95 % IZ   | p =    |
| <b>št. pozitivnih<br/>bezgavk</b> |                   |                         |           |        |                      |           |        |
| celotno                           | 745               | 0,80                    | 0,68–0,93 | 0,0043 | 0,74                 | 0,61–0,90 | 0,0020 |
| 1–3                               | 467               | 0,72                    | 0,58–0,91 | 0,0047 | 0,62                 | 0,46–0,82 | 0,0008 |
| 4+                                | 278               | 0,87                    | 0,70–1,09 | 0,2290 | 0,87                 | 0,67–1,12 | 0,2746 |

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

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

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

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah 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                                           | 195                            | 0,7                     | 0,45-1,1  |
| Pozitivno                                           | 344                            | 0,62                    | 0,4-0,97  |
| <b>Velikost tumorja</b>                             |                                |                         |           |
| ≤ 2 cm                                              | 285                            | 0,69                    | 0,43-1,1  |
| > 2 cm                                              | 254                            | 0,68                    | 0,45-1,04 |
| <b>Histološka stopnja</b>                           |                                |                         |           |
| 1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo) | 64                             | 0,79                    | 0,24-2,6  |
| 2. stopnja                                          | 216                            | 0,77                    | 0,46-1,3  |
| 3. stopnja                                          | 259                            | 0,59                    | 0,39-0,9  |
| <b>Menopavzalno stanje</b>                          |                                |                         |           |
| Pred menopavzo                                      | 285                            | 0,64                    | 0,40-1    |
| Po menopavzi                                        | 254                            | 0,72                    | 0,47-1,12 |

\*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<br>(8,4 %)  | 26/227<br>(11,5 %) | 0,796<br>(0,434-1,459)         | 0,4593     |
| Da                                                           | 48/325<br>(14,8 %) | 69/294<br>(23,5 %) | 0,606<br>(0,42-0,877)          | 0,0072     |

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid

IZ = interval zaupanja

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v 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 kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščanja).

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

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

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

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom*

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

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

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %),

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s trastuzumabom*

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

| parameter                                        | docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup><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>(meseči)<br>(95 % IZ) | 11,4<br>(9,2–15,0)                               | 5,1<br>(4,4–6,2)                  |
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                | 10,6<br>(7,6–12,9)                               | 5,7<br>(5,0–6,5)                  |
| mediano preživetje (meseči)<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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s kapecitabinom*

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

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

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

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

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

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala 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 (TCis) 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 pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

### Rak prostate

Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. (TAX 327). 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 kraku tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronom kontrolnem kraku zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnimi kraki 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«).

Metastatski hormonsko občutljiv rak prostate

### ŠTUDIJA STAMPEDE

Varnost in učinkovitost docetaksela med sočasno uporabo s standardno oskrbo (ADT) so pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem ovrednotili v randomizirani, multicentrični večstopenjski študiji z več skupinami (MAMS – *multi-arm multi-stage*) z zveznim, adaptivnim načrtom II./III. faze (študija STAMPEDE – MRC PR08). V terapevtski skupini je bilo skupaj vključenih 1776 moških:

- standardna oskrba + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklov.
- standardna oskrba sama.

Shema z docetakselom je bila uporabljena v kombinaciji z nepretrgano uporabo 5 mg prednizona ali prednizolona dvakrat na dan.

Od 1776 randomiziranih bolnikov jih je 1086 (61 %) imelo metastatsko bolezen, 362 je bilo randomiziranih na docetaksel v kombinaciji s standardno oskrbo, 724 pa jih je prejelo samo standardno oskrbo.

Med temi bolniki z metastatskim rakom prostate je bilo mediano celokupno preživetje značilno daljše

v skupini, ki je prejela docetaksel, kot v skupini, ki je bila deležna le standardne oskrbe; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela standardni oskrbi 19 mesecev daljše (ROg = 0,76, 95 % IZ = 0,62–0,92, p = 0,005).

Rezultate učinkovitosti pri bolnikih z metastatskim rakom prostate v skupini z docetakselom v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter standardne oskrbe za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija STAMPEDE)

| Opazovani dogodek                                                           | Docetaksel + standardna oskrba | Standardna oskrba sama |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Število bolnikov z metastatskim rakom prostate                              | 362                            | 724                    |
| Mediano celotno preživetje (mesece)<br><b>95 % IZ</b>                       | 62<br>51–73                    | 43<br>40–48            |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,76<br>(0,62–0,92)<br>0,005   |                        |
| Preživetje brez neuspeha <sup>b</sup><br>Mediana (mesece)<br><b>95 % IZ</b> | 20,4<br>16,8–25,2              | 12<br>9,6–12           |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,66<br>(0,57–0,76)<br>< 0,001 |                        |

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana iz testa razmerja verjetij in prilagojena za vse stratifikacijske dejavnike (razen centra in načrtovanega hormonskega zdravljenja) ter stratificirana po obdobju zdravljenja.

<sup>b</sup> Preživetje brez neuspeha: čas od randomizacije do prvega znaka vsaj enega od naslednjega: biokemičnega neuspeha (opredeljenega kot zvišanje PSA za 50 % 24-tedensko obdobje znotraj najnižje vrednosti in nad 4 ng/ml ter potrjenega s ponovnim testiranjem ali z zdravljenjem); napredovanja bodisi lokalno, v bezgavkah ali oddaljenih metastaz; skeletnega dogodka; smrti zaradi raka prostate.

### Študija CHAARTED

Varnost in učinkovitost docetaksela, uporabljenega na začetku androgenskega deprivacijskega zdravljenja (ADT) pri bolnikih z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate, so ovrednotili v randomizirani multicentrični študiji III. faze (študija CHAARTED). Skupno 790 moških je bilo vključenih v 2 terapevtski skupini:

- ADT + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, uporabljen na začetku ADT in uporabljan na 3 tedne 6 ciklov,
- ADT samo.

Mediano celokupno preživetje je bilo v skupini z docetakselom značilno daljše kot v skupini z ADT samim; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela ADT 13,6 meseca daljše (razmerje ogroženosti (ROg) = 0,61, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,47–0,80, p = 0,0003). Rezultate o učinkovitosti docetaksela v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela in ADT za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija CHAARTED)

| Opazovani dogodek                               | Docetaksel + ADT  | ADT samo          |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Število bolnikov                                | 397               | 393               |
| Mediano celokupno preživetje (mesece)           |                   |                   |
| Vsi bolniki                                     | 57,6<br>49,1–72,8 | 44,0<br>34,4–49,1 |
| <b>95 % IZ</b> Prilagojeno razmerje ogroženosti | 0,61              | --                |

| Opazovani dogodek                                                                                                                                                       | Docetaksel + ADT                                      | ADT samo                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>                                                                                                                                      | (0,47–0,80)<br>0,0003                                 | --<br>--                              |
| Preživetje brez napredovanja bolezni<br>Mediana (meseči)<br>95 % IZ<br>Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>*</sup>                           | 19,8<br>16,7–22,8<br>0,60<br>0,51–0,72<br>P<0,0001    | 11,6<br>10,8–14,3<br>--<br>--<br>--   |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 6 mesecih – N(%)<br>Vrednost p <sup>a*</sup>                                                                                                 | 127 (32,0)<br><0,0001                                 | 77 (19,6)<br>--                       |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 12 mesecih – N(%)<br>Vrednost p <sup>a*</sup>                                                                                                | 110 (27,7)<br><0,0001                                 | 66 (16,8)<br>--                       |
| Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji <sup>b</sup><br>Mediana (meseči)<br>95 % IZ<br>Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a*</sup> | 20,2<br>(17,2–23,6)<br>0,61<br>(0,51–0,72)<br><0,0001 | 11,7<br>(10,8–14,7)<br>--<br>--<br>-- |
| Čas do kliničnega napredovanja <sup>c</sup><br>Mediana (meseči)<br>95 % IZ<br>Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a*</sup>                   | 33,0<br>(27,3–41,2)<br>0,61<br>(0,50–0,75)<br><0,0001 | 19,8<br>(17,9–22,8)<br>--<br>--<br>-- |

<sup>a</sup> Spremenljivke časa do dogodka: stratificirani log-rang test.

Spremenljivke deleža odziva: Fisherjev eksaktni test.

\*Vrednost p za opisen namen.

\*\*Odziv PSA: Odziv za prostato specifičnega antigena: koncentracija PSA < 0,2 ng/ml na dveh zaporednih meritvah v presledku vsaj 4 tednov.

<sup>b</sup> Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji = čas od randomizacije do napredovanja PSA ali kliničnega napredovanja (tj. porast simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca), kar od tega se pojavi prej.

<sup>c</sup> Čas do kliničnega napredovanja = čas od randomizacije do kliničnega napredovanja (tj. porasta simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca).

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

## Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

| Končna točka                                              | TCF<br>n = 221                   | CF<br>n = 224      |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                         | 5,6<br>(4,86–5,91)               | 3,7<br>(3,45–4,47) |
| razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p             | 1,473<br>(1,189–1,825)<br>0,0004 |                    |
| mediano preživetje (meseči)<br>(95 % IZ)                  | 9,2<br>(8,38–10,58)              | 8,6<br>(7,16–9,46) |
| 2-letna ocena (%)                                         | 18,4                             | 8,8                |
| razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p             | 1,293<br>(1,041–1,606)<br>0,0201 |                    |
| celotni delež odziva<br>(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 1000 mg/m<sup>2</sup> (F) na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvekcionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na

kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim 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 (mesece)<br>(95 % IZ)                                                   | 11,4<br>(10,1-14,0)                   | 8,3<br>(7,4-9,1)               |
| Popravljenost razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*p-vrednost                                                          | 0,70<br>(0,55-0,89)<br>0,0042         |                                |
| Mediano preživetje (mesece)<br>(95 % IZ)                                                                             | 18,6<br>(15,7-24,0)                   | 14,5<br>(11,6-18,7)            |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>**p-vrednost                                                                       | 0,72<br>(0,56-0,93)<br>0,0128         |                                |
| Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ)<br>***p-vrednost                                            | 67,8<br>(60,4-74,6)                   | 53,6<br>(46,0-61,0)            |
|                                                                                                                      | 0,006                                 |                                |
| Najboljši celotni odziv na proučevano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***p-vrednost | 72,3<br>(65,1-78,8)                   | 58,6<br>(51,0-65,8)            |
|                                                                                                                      | 0,006                                 |                                |
| Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (mesece)<br>(95 % IZ)                                        | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6)        | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>**p-vrednost                                                                       | 0,72<br>(0,52-0,99)<br>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 TPF kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<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. Cikle so ponavljali 3 cikle 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. Cikle 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 induksijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med 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 induksijskem 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<br>(49,0–NP)                 | 30,1<br>(20,9–51,5)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p                   | 0,70<br>(0,54–0,90)<br>0,0058     |                       |
| Mediano PBN (meseci)<br>(95 % IZ)                                  | 35,5<br>(19,3–NP)                 | 13,1<br>(10,6–20,2)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>**vrednost p                  | 0,71<br>(0,56–0,90)<br>0,004      |                       |
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ) | 71,8<br>(65,8–77,2)               | 64,2<br>(57,9–70,2)   |
| ***vrednost p                                                      | 0,070                             |                       |

| Končna točka                                                                                                                     | Docetaksel + Cis +5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 76,5<br>(70,8–81,5)               | 71,5<br>(65,5–77,1)   |
|                                                                                                                                  | 0,209                             |                       |

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

\*nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20 mg/m<sup>2</sup>-115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, z razpolovnimi časi za fazo \*, \* in \* (terminalno) 4 minute, 36 minut ter med 11,1 in 17,5 ure ob vzorčenju do 24 ur. Dodatna študija, ki je pri bolnikih ocenjevala farmakokinetiko docetaksela v podobnih odmerkih (75-100 mg/m<sup>2</sup>), a v daljšem časovnem intervalu (22 dni), je pokazala daljši povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas med 91 in 120 urami. 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 skupine bolnikov

#### *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 ≥ 1,5-kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo ≥ 2,5-kratno ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za

bolnike s hudim zastajanjem tekočine podatkov ni.

#### Kombinirana terapija

##### *Doksorubicin*

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

##### *Kapecitabin*

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

##### *Cisplatin*

Očistek docetaksela v kombinaciji s cisplatinom je bil podoben kot po monoterapiji.

Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji 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 genotoksičen po anevgeničnem mehanizmu v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80

brezvodni etanol

brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala

2 leti

#### Viala po odprtju

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

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

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

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

Poleg tega sta fizikalna in kemijska stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC in tako kot je priporočeno.

### **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 ovojnine in vsebina**

6 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in modro snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 4 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

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

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je zdravilo z delovanjem na novotvorbe (citostatik) in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokojanjem in pripravo raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

#### Priprava za intravensko aplikacijo

##### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo eno vialo).**

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

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

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI pred uporabo 5 minut stati na temperaturi do 25°C. Za odmere, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za

infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI. S kalibrirano brizgo aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI.

**V zdravilu DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.** Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

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

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

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

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI pred uporabo vizualno pregledati, in če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/001

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

Datum prve odobritve: 22. 5. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 02. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala s 6 ml koncentrata vsebuje 120 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala koncentrata vsebuje 3 ml brezvodnega etanola (2,37 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

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

### Rak prostate

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*) s prednizonom oz. prednizolonom ali brez njega, indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate.

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

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

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

Za metastatskega, hormonsko občutljivega raka prostate je ne glede na sočasno uporabo prednizona ali prednizolona priporočena premedikacija z 8 mg deksametazona peroralno 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

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

Docetaksel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in

ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne v 6 cikli (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

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

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

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> na tri tedne, kombiniran s kapecitabinom 1.250 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup>, ki mu takoj sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciran 30-60 minut. Za zdravljenje po neuspehu predhodne, na platini osnovane kemoterapije, je priporočeni odmerek 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapiji.

#### Rak prostate

##### *Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate*

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

##### *Metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate*

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklov. Nepretrgano je mogoče uporabljati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan.

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

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

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (neresektabilen, majhna verjetnost

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

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

#### 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 ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

##### V kombinaciji s cisplatinom

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

##### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

| <b>Toksičen učinek</b>          | <b>Prilagoditev odmerka</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| driska 3. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.                                                             |
| driska 4. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.                                                                  |
| stomatitis/mukozitis 3. stopnje | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %. |
| stomatitis/mukozitis 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 študijah SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) 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 DOCETAKSEL KABI za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

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

##### 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).

#### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

##### Hematologija

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

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup> sedem dni ali več), je med naslednjimi cikli priporočljivo zmanjšati odmere 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. Pri bolnikih, ki so kdaj imeli preobčutljivostno reakcijo na paklitaksel, lahko obstaja tveganje za pojav preobčutljivostne reakcije na docetaksel, vključno s hujšo preobčutljivostno reakcijo. Takšne bolnike je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

##### Kožne reakcije

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

V povezavi z zdravljenjem z docetakselom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna

nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo hudi kožni neželeni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s 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 odmerki docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > 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 glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

### Očesne bolezni

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

### Drugi primarni malignomi

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

### Sindrom lize tumorja

Po prvem ali drugem ciklusu zdravljenja z docetakselom so poročali o sindromu lize tumorja (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za sindrom lize tumorja (npr. bolnike z okvaro ledvic, hiperurikemijo, masivnim tumorjem, hitrim napredovanjem), je treba natančno spremljati. Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo korigirati dehidracijo in zdraviti visoko koncentracijo sečne kisline.

### Drugo

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati kontracepcijo. Moški morajo kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja (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, povišana telesna temperatura, driska z ali brez nevtropenije, so lahko zgodnja manifestacija resne gastrointestinalne toksičnosti ter jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

#### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Bolnice s 4+ bezgavkami

Za preživetje brez bolezni (DFS – *disease-free survival*) in celokupno preživetje (OS – *overall*

*survival*) ugotovljena korist pri bolnicah z bezgavkami 4+ ni bila statistično značilna, zato končna analiza ni v celoti potrdila pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem TAC pri bolnicah z bezgavkami 4+ (glejte poglavje 5.1).

#### Starejši bolniki

##### Previdnost pri uporabi pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke

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

##### Previdnost pri uporabi pri raku prostate, odpornem proti kastraciji

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji (TAX 327), 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 povišane 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.

##### Previdnost pri uporabi pri hormonsko občutljivem raku prostate

Od 545 bolnikov, ki so bili v študiji hormonsko občutljivega raka prostate (študija STAMPEDE) zdravljeni z docetakselom na 3 tedne, je bilo 296 bolnikov starih 65 let ali več in 48 bolnikov 75 let ali

več. V skupini, ki je prejela docetaksel, je o preobčutljivostni reakciji, nevtropeniji, anemiji, zadrževanju tekočine, dispneji in spremembi nohtov poročalo več bolnikov, starih  $\geq 65$  let, kot bolnikov, mlajših od 65 let. Nobeno od teh povečanj pogostnosti ni doseglo 10-odstotne razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Bolniki, stari 75 let ali več, so imeli v primerjavi z mlajšimi bolniki večjo (vsaj 10 % večjo) pojavnost nevtropenije, anemije, driske, dispneje in okužb zgornjih dihal.

##### Previdnost pri uporabi pri adenokarcinomu želodca

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

To zdravilo vsebuje 2,37 g alkohola (etanola) v 6 ml kar ustreza 39,5 % m/v.  
Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 1 uro, bodo učinki alkohola verjetno manj izraziti.

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

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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 presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

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

##### Ženske v rodni dobi/ Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi ter moškim, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost oziroma zaploditev otroka. Povedati jim je treba, da morajo v primeru zanositve takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Zaradi tveganja genotoksičnosti docetaksela (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja.

##### Nosečnost

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

##### Dojenje

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

##### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko docetaksel spremeni plodnost moških (glejte poglavje 5.3).

Zato se morajo moški, zdravljeni z docetakselom, pred zdravljenjem posvetovati glede ohranitve sperme.

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

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

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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 bolnikov, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov (TAX327), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni 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 (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 545 bolnikov (študija STAMPEDE), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT.

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 kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki ( $\geq 5\%$ ), o katerih so poročali v študiji III faze pri bolnicah z rakom dojke z neuspelim zdravljenjem z antraciklini (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina). Za kombinacijo z ADT in prednizonom ali prednizolonom (študija STAMPEDE) so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili v 6 ciklih zdravljenja z docetakselom in so imeli v skupini z docetakselom vsaj 2 % večjo pojavnost kot v kontrolni skupini; uporabljena je lestvica stopenj CTCAE.

Z docetakselom so pogosto opazali naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogostejše opisani simptomi so vročinski oblivi, izpuščaji s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter povišanje 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 ekzavazacijo oz. otekanje vene. Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

#### Tabelarni prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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 sepso in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %) | okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %) |                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | nevtropenija (S4: 76,4 %),<br>anemija (S3/4: 8,9 %),<br>febrilna nevtropenija | trombocitopenija (S4: 0,2 %)                     |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                          | Pogosti neželeni učinki                                                                                                                       | Občasni neželeni učinki          |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Bolezni imunskega sistema                               | preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)                                                                                         |                                                                                                                                               |                                  |
| Presnovne in prehranske motnje                          | anoreksija                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                  |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %) |                                                                                                                                               |                                  |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                       | aritmija (S3/4: 0,7 %)                                                                                                                        | srčno popuščanje                 |
| Žilne bolezni                                           |                                                                                                                       | hipotenzija, hipertenzija, krvavitev                                                                                                          |                                  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (huda: 2,7 %)                                                                                                |                                                                                                                                               |                                  |
| Bolezni prebavil                                        | stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)                                | zaprtje (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)                                             | vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %) |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)                                               |                                                                                                                                               |                                  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (huda: 1,4 %)                                                                                                | artralgija                                                                                                                                    |                                  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine                                                  | reakcija na mestu infundiranja, bolečine v prsih, ki niso srčnega izvora (hude: 0,4 %)                                                        |                                  |
| Preiskave                                               |                                                                                                                       | zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), zvečanje AST S3/4 (< 3 %), zvečanje ALT S3/4 (< 2 %) |                                  |

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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.

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                          | Pogosti neželeni učinki                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužbe (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 (S3/4: 0,8 %)                                                        | periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %) |
| Srčne bolezni                                         |                                                                                                       | aritmija (nobene hude)                        |
| Žilne bolezni                                         |                                                                                                       | hipotenzija                                   |
| Bolezni prebavil                                      | navzea (S3/4: 3,3 %),<br>stomatitis (S3/4: 1,7 %),<br>driska (S3/4: 1,7 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,8 %) | zaprtost                                      |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)                                                            | spmembe nohtov (hude: 0,8 %)                  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                       | mialgija                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (huda: 12,4 %),<br>zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine                               |                                               |
| Preiskave                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)       |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom pri raku dojke

| 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 %),<br>febrilna nevtropenija,<br>trombocitopenija (S4: 0,8 %) |                         |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                      | Pogosti neželeni učinki                                                                     | Občasni neželeni učinki                              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 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                                             |                                                                                                   | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %) | zvišanje AST S3/4 (< 1 %), zvišanje ALT S3/4 (< 1 %) |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

| Organski sistemi po MedDRA           | Zelo pogosti neželeni učinki                                                   | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni    | okužba (S3/4: 5,7 %)                                                           |                         |                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %) | febrilna nevtropenija   |                         |
| Bolezni imunskega sistema            | preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)                                                  |                         |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                                     |                         |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                | Pogosti neželeni učinki                                               | Občasni neželeni učinki                                                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 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,<br>spremembe nohtov (hude: 0,7 %),<br>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>povišana telesna temperatura (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 %) |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

| 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 s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                                                                                                                           |                         |
| Psihiatrične motnje                  | nespečnost                                                                                                                                                           |                         |
| Bolezni živčevja                     | parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija                                                                                                                      |                         |
| Očesne bolezni                       | močnejše solzenje, konjunktivitis                                                                                                                                    |                         |
| Srčne bolezni                        |                                                                                                                                                                      | srčno popuščanje        |
| Žilne bolezni                        | limfedem                                                                                                                                                             |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                  | Pogosti neželeni učinki |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Bolezni dihal, prsne koše 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, artralgijska bolečina 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 zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

*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 % nevтроpenije 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 nevтроpenijo 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 nevтроpenije/nevтроpenične seapse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

*Srčne bolezni:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom pri raku dojke

| 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                  | nevтроpenija (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, prsne koše in mediastinalnega prostora | faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)             | dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %) |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                                              | Pogosti neželeni učinki                                                                              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni prebavil                                      | stomatitis (S3/4: 18 %),<br>driska (S3/4: 14 %),<br>navzea (S3/4: 6 %),<br>bruhanje (S3/4: 4 %),<br>zaprtje (S3/4: 1 %),<br>bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %),<br>dispepsija | bolečine v zgornjem delu<br>trebuha, suha usta                                                       |
| Bolezni kože in podkožja                              | roka/noga sindrom (S3/4: 24 %),<br>alopecija (S3/4: 6 %),<br>spremembe nohtov (S3/4: 2 %)                                                                                 | dermatitis,<br>eritematozen izpuščaj<br>(S3/4: < 1 %),<br>obarvanje nohtov,<br>oniholiza (S3/4: 1 %) |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mialgija (S3/4: 2 %),<br>artralgija (S3/4: 1 %)                                                                                                                           | bolečine v udih (S3/4: < 1 %),<br>bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)                                       |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (S3/4: 3 %),<br>pireksija (S3/4: 1 %),<br>utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %),<br>periferni edemi (S3/4: 1 %)                                                         | letargija,<br>bolečine                                                                               |
| Preiskave                                             |                                                                                                                                                                           | zmanjšanje telesne mase,<br>zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (9                                       |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizonom metastatskem, proti kastraciji odpornim rakom prostate

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

Za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim

tveganjem so v preglednici prikazani neželeni učinki za zdravilo DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT (študija STAMPEDE)

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                   | Pogosti neželeni učinki                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | nevtropenija (S3-4: 12 %)<br>anemija<br>febrilna nevtropenija (S3-4: 15 %)                                                                     |                                                                                                                                                 |
| Bolezni imunskega sistema                               |                                                                                                                                                | preobčutljivost (S3-4: 1 %)                                                                                                                     |
| Bolezni endokrinega sistema                             |                                                                                                                                                | sladkorna bolezen (S3-4: 1 %)                                                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                                                                                                                                                | anoreksija                                                                                                                                      |
| Psihiatrične motnje                                     | nespečnost (S3: 1 %)                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (≥S3: 2 %) <sup>a</sup><br>glavobol                                                                           | omotica                                                                                                                                         |
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                                                | zamegljen vid                                                                                                                                   |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                                | hipotenzija (S3: 0 %)                                                                                                                           |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (S3: 1 %)<br>kašelj (S3: 0 %)<br>okužba zgornjih dihal (S3: 1 %)                                                                      | faringitis (S3: 0 %)                                                                                                                            |
| Bolezni prebavil                                        | driska (S3: 3 %)<br>stomatitis (S3: 0 %)<br>zaprtost (S3: 0 %)<br>navzea (S3: 1 %)<br>dispepsija<br>bolečine v trebuhu (S3: 0 %)<br>flatulenca | bruhanje (S3: 1 %)                                                                                                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (S3: 3 %) <sup>a</sup><br>spremembe nohtov (S3: 1 %)                                                                                 | izpuščaj                                                                                                                                        |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | letargija (S3-4: 2 %)<br>gripi podobni simptomi (S3: 0 %)<br>astenija (S3: 0 %)<br>zastajanje tekočine                                         | povišana telesna temperatura (S3: 1 %)<br>oralna kandidoza<br>hipokalcemija (S3: 0 %)<br>hipofosfatemija (S3-4: 1 %)<br>hipokaliemija (S3: 0 %) |

<sup>a</sup> Iz študije GETUG AFU15.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov adjuvantne terapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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) - kumulativnimi podatki:

| Organski sistemi po MedDRA | Zelo pogosti neželeni učinki | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|----------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                    | Pogosti neželeni učinki                                                      | Občasni neželeni učinki                                                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | okužba (S3/4: 2,4 %),<br>nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)                                                                     |                                                                              |                                                                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | anemija (S3/4: 3 %),<br>nevtropenija (S3/4: 59,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 1,6 %),<br>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 %),<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: < 0,1 %)                                                  | periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)                                  | sinkopa (S3/4: 0 %),<br>nevrotoksičnost (S3/4: 0 %),<br>somnolenca (S3/4: 0 %) |
| Očesne bolezni                                          | konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)                                                                                                  | motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %)                                              |                                                                                |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                 | aritmija (S3/4: 0,2 %)                                                       |                                                                                |
| Žilne bolezni                                           | vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)                                                                                                  | hipotenzija (S3/4: 0 %),<br>vnetje žile (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 %),<br>stomatitis (S3/4: 6,0 %),<br>bruhanje (S3/4: 4,2 %),<br>driska (S3/4: 3,4 %),<br>zaprtje (S3/4: 0,5 %) | bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)                                             |                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (persistentna: < 3 %),<br>toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %),<br>spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)                    |                                                                              |                                                                                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 0,7 %),<br>artralgija (S3/4: 0,2 %)                                                                             |                                                                              |                                                                                |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | amenoreja (S3/4: NA)                                                                                                            |                                                                              |                                                                                |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | astenija (S3/4: 10,0 %),<br>vročica (S3/4: NA),<br>periferni edemi (S3/4: 0,2 %)                                                |                                                                              |                                                                                |
| Preiskave                                               |                                                                                                                                 | povečanje telesne mase (S3/4: 0 %),<br>zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %) |                                                                                |

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

*Bolezni živčevja:*

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

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

*Srčne bolezni:*

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

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

*Bolezni kože in podkožja:*

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

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

*Motnje reprodukcije in bolezni dojk:*

V študiji TAX316 so amenorejo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 202 od 744 bolnic v kraku TAC (27,2 %) in pri 125 od 736 bolnic v kraku FAC (17,0 %). Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so amenorejo še vedno opažali pri 121 od 744 bolnic v kraku TAC (16,3 %) in pri 86 bolnicah v kraku FAC (11,7 %). V študiji GEICAM 9805 so nadaljnjo prisotnost amenoreje, ki se je začela med obdobjem zdravljenja in je trajala v obdobje spremljanja, zabeležili pri 18 bolnicah (3,4 %) v kraku TAC in pri 5 bolnicah (1,0 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so amenorejo še vedno opažali pri 7 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

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

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

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

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

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

#### *Akutna levkemija/mielodisplastični sindrom:*

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

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

#### *Nevtropenični zapleti:*

Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

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

|                                     | <b>Brez primarne profilakse z G-CSF<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>S primarno profilakso z G-CSF<br/>(n = 421)<br/>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 zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

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

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

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

## Izkušnje v obdobju trženja

### *Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi):*

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

### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

### *Bolezni imunskega sistema:*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

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

### *Bolezni živčevja:*

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

### *Očesne bolezni:*

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

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

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

### *Srčne bolezni:*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

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

### *Žilne bolezni:*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

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

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitisa, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil:*

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

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

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

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

#### *Bolezni kože in podkožja:*

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o kožnem eritematoznem lupusu, o buloznih erupcijah, npr. o multififormnem eritemu in o hudih kožnih neželenih učinkih kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Opisani so bili primeri trajne alopecije (pogostnost ni znana).

#### *Bolezni sečil:*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko. Poročali so o sindromu lize tumorja, lahko s smrtnim izidom (pogostnost ni znana).

#### *Mišično-skeletne motnje*

Med zdravljenjem z docetakselom so poročali o miozitisu (pogostnost ni znana).

#### 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 (citostatiki), Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), Taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

docetaksela na mikrotubule ne spremeni števila protofilamentov.

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

### Farmakodinamični učinki

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

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Rak dojke

*DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

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

dejavniki:

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

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

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

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

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah 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                                           | 195                            | 0,7                     | 0,45-1,1  |
| Pozitivno                                           | 344                            | 0,62                    | 0,4-0,97  |
| <b>Velikost tumorja</b>                             |                                |                         |           |
| ≤ 2 cm                                              | 285                            | 0,69                    | 0,43-1,1  |
| > 2 cm                                              | 254                            | 0,68                    | 0,45-1,04 |
| <b>Histološka stopnja</b>                           |                                |                         |           |
| 1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo) | 64                             | 0,79                    | 0,24-2,6  |
| 2. stopnja                                          | 216                            | 0,77                    | 0,46-1,3  |
| 3. stopnja                                          | 259                            | 0,59                    | 0,39-0,9  |
| <b>Menopavzalno stanje</b>                          |                                |                         |           |
| Pred menopavzo                                      | 285                            | 0,64                    | 0,40-1    |
| Po menopavzi                                        | 254                            | 0,72                    | 0,47-1,12 |

\*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<br>(8,4 %)  | 26/227<br>(11,5 %) | 0,796<br>(0,434-1,459)         | 0,4593     |
| Da                                                           | 48/325<br>(14,8 %) | 69/294<br>(23,5 %) | 0,606<br>(0,42-0,877)          | 0,0072     |

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid

IZ = interval zaupanja

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v 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 prejele docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa ga je prekinilo zaradi kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščanja).

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

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

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

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom*

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

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

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

anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v prim. z 8,5%); pogostejši so bili tudi hudi kardiotoksični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v prim. z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 20$  % (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 30$  % (6,2 % v prim. z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s trastuzumabom*

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

| parameter                                        | docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup><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>(meseči)<br>(95 % IZ) | 11,4<br>(9,2–15,0)                               | 5,1<br>(4,4–6,2)                  |
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                | 10,6<br>(7,6–12,9)                               | 5,7<br>(5,0–6,5)                  |
| mediano preživetje (meseči)<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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s kapecitabinom*

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

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m<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.

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

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala 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 (TCis) 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 pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

### Rak prostate

Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. (TAX 327). 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 kraku tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronom kontrolnem kraku zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnimi kraki 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 (meseci) | 18,9                        | 17,4                     | 16,5                          |
| 95% IZ                      | (17,0-21,2)                 | (15,7-19,0)              | (14,4-18,6)                   |
| razmerje tveganja           | 0,761                       | 0,912                    | --                            |
| 95% IZ                      | (0,619-0,936)               | (0,747-1,113)            | --                            |
| p-vrednost <sup>†</sup> *   | 0,0094                      | 0,3624                   | --                            |
| število bolnikov            | 291                         | 282                      | 300                           |
| odzivnost na PSA** (%)      | 45,4                        | 47,9                     | 31,7                          |
| 95% IZ                      | (39,5-51,3)                 | (41,9-53,9)              | (26,4-37,3)                   |
| p-vrednost*                 | 0,0005                      | < 0,0001                 | --                            |
| število bolnikov            | 153                         | 154                      | 157                           |
| odzivnost na bolečino (%)   | 34,6                        | 31,2                     | 21,7                          |
| 95% IZ                      | (27,1-42,7)                 | (24,0-39,1)              | (15,5-28,9)                   |
| p- vrednost*                | 0,0107                      | 0,0798                   | --                            |
| število bolnikov            | 141                         | 134                      | 137                           |
| odzivnost tumorja (%)       | 12,1                        | 8,2                      | 6,6                           |
| 95% IZ                      | (7,2-18,6)                  | (4,2-14,2)               | (3,0-12,1)                    |
| p- vrednost*                | 0,1112                      | 0,5853                   | --                            |

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

\*prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

Glede na to, da je docetaksel tedensko pokazal nekoliko boljši profil varnosti kot 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 kakovosti življenja (»Global Quality of Life«).

Metastatski hormonsko občutljiv rak prostate

### ŠTUDIJA STAMPEDE

Varnost in učinkovitost docetaksela med sočasno uporabo s standardno oskrbo (ADT) so pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem ovrednotili v randomizirani, multicentrični večstopenjski študiji z več skupinami (MAMS – *multi-arm multi-stage*) z zveznim, adaptivnim načrtom II./III. faze (študija STAMPEDE – MRC PR08). V terapevtski skupini je bilo skupaj vključenih 1776 moških:

- standardna oskrba + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklov.
- standardna oskrba sama.

Shema z docetakselom je bila uporabljena v kombinaciji z nepretrgano uporabo 5 mg prednizona ali prednizolona dvakrat na dan.

Od 1776 randomiziranih bolnikov jih je 1086 (61 %) imelo metastatsko bolezen, 362 je bilo randomiziranih na docetaksel v kombinaciji s standardno oskrbo, 724 pa jih je prejelo samo standardno oskrbo.

Med temi bolniki z metastatskim rakom prostate je bilo mediano celokupno preživetje značilno daljše v skupini, ki je prejela docetaksel, kot v skupini, ki je bila deležna le standardne oskrbe; mediano

celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela standardni oskrbi 19 mesecev daljše (ROg = 0,76, 95 % IZ = 0,62-0,92, p = 0,005).

Rezultate učinkovitosti pri bolnikih z metastatskim rakom prostate v skupini z docetakselom v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter standardne oskrbe za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija STAMPEDE)

| Opazovani dogodek                                                           | Docetaksel + standardna oskrba | Standardna oskrba sama |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Število bolnikov z metastatskim rakom prostate                              | 362                            | 724                    |
| Mediano celotno preživetje (mesece)<br><b>95 % IZ</b>                       | 62<br>51–73                    | 43<br>40–48            |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,76<br>(0,62–0,92)<br>0,005   |                        |
| Preživetje brez neuspeha <sup>b</sup><br>Mediana (mesece)<br><b>95 % IZ</b> | 20,4<br>16,8–25,2              | 12<br>9,6–12           |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,66<br>(0,57–0,76)<br>< 0,001 |                        |

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana iz testa razmerja verjetij in prilagojena za vse stratifikacijske dejavnike (razen centra in načrtovanega hormonskega zdravljenja) ter stratificirana po obdobju zdravljenja.

<sup>b</sup> Preživetje brez neuspeha: čas od randomizacije do prvega znaka vsaj enega od naslednjega: biokemičnega neuspeha (opredeljenega kot zvišanje PSA za 50 % 24-tedensko obdobje znotraj najnižje vrednosti in nad 4 ng/ml ter potrjenega s ponovnim testiranjem ali z zdravljenjem); napredovanja bodisi lokalno, v bezgavkah ali oddaljenih metastaz; skeletnega dogodka; smrti zaradi raka prostate.

#### Študija CHAARTED

Varnost in učinkovitost docetaksela, uporabljenega na začetku androgenskega deprivacijskega zdravljenja (ADT) pri bolnikih z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate, so ovrednotili v randomizirani multicentrični študiji III. faze (študija CHAARTED). Skupno 790 moških je bilo vključenih v 2 terapevtski skupini:

- ADT + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, uporabljen na začetku ADT in uporabljan na 3 tedne 6 ciklov,
- ADT samo.

Mediano celokupno preživetje je bilo v skupini z docetakselom značilno daljše kot v skupini z ADT samim; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela ADT 13,6 meseca daljše (razmerje ogroženosti (ROg) = 0,61, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,47-0,80, p = 0,0003). Rezultate o učinkovitosti docetaksela v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica: Učinkovitost docetaksela in ADT za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija CHAARTED)

| Opazovani dogodek                               | Docetaksel + ADT | ADT samo  |
|-------------------------------------------------|------------------|-----------|
| Število bolnikov                                | 397              | 393       |
| Mediano celokupno preživetje (mesece)           |                  |           |
| Vsi bolniki                                     | 57,6             | 44,0      |
| <b>95 % IZ</b> Prilagojeno razmerje ogroženosti | 49,1–72,8        | 34,4–49,1 |
|                                                 | 0,61             | --        |
| 95 % IZ                                         | (0,47–0,80)      | --        |
| Vrednost p <sup>a</sup>                         | 0,0003           | --        |

| Opazovani dogodek                                             | Docetaksel + ADT | ADT samo    |
|---------------------------------------------------------------|------------------|-------------|
| Preživetje brez napredovanja bolezni                          |                  |             |
| Mediana (meseči)                                              | 19,8             | 11,6        |
| 95 % IZ                                                       | 16,7–22,8        | 10,8–14,3   |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,60             | --          |
| 95 % IZ                                                       | 0,51–0,72        | --          |
| Vrednost p*                                                   | P<0,0001         | --          |
| Odziv PSA** po 6 mesecih – N(%)                               | 127 (32,0)       | 77 (19,6)   |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Odziv PSA** po 12 mesecih – N(%)                              | 110 (27,7)       | 66 (16,8)   |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji <sup>b</sup> |                  |             |
| Mediana (meseči)                                              | 20,2             | 11,7        |
| 95 % IZ                                                       | (17,2–23,6)      | (10,8–14,7) |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,51–0,72)      | --          |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Čas do kliničnega napredovanja <sup>c</sup>                   |                  |             |
| Mediana (meseči)                                              | 33,0             | 19,8        |
| 95 % IZ                                                       | (27,3–41,2)      | (17,9–22,8) |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,50–0,75)      | --          |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |

<sup>a</sup> Spremenljivke časa do dogodka: stratificirani log-rang test.

Spremenljivke deleža odziva: Fisherjev eksaktni test.

\*Vrednost p za opisen namen.

\*\*Odziv PSA: Odziv za prostato specifičnega antigena: koncentracija PSA < 0,2 ng/ml na dveh zaporednih meritvah v presledku vsaj 4 tednov.

<sup>b</sup> Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji = čas od randomizacije do napredovanja PSA ali kliničnega napredovanja (tj. porast simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca), kar od tega se pojavi prej.

<sup>c</sup> Čas do kliničnega napredovanja = čas od randomizacije do kliničnega napredovanja (tj. porasta simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca).

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

## Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

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

\*nestratificirani log-rang test

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

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

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

### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

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

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

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim 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 (mesece)<br>(95 % IZ)                                  | 11,4<br>(10,1-14,0)                   | 8,3<br>(7,4-9,1)               |
| Popravljenost razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                        | 0,70<br>(0,55-0,89)                   |                                |
| *p-vrednost                                                                                         | 0,0042                                |                                |
| Mediano preživetje (mesece)<br>(95 % IZ)                                                            | 18,6<br>(15,7-24,0)                   | 14,5<br>(11,6-18,7)            |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                                      | 0,72<br>(0,56-0,93)                   |                                |
| **p-vrednost                                                                                        | 0,0128                                |                                |
| Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%)<br>(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] (%)<br>(95 % IZ) | 72,3<br>(65,1-78,8)                   | 58,6<br>(51,0-65,8)            |
| ***p-vrednost                                                                                       | 0,006                                 |                                |
| Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (mesece)<br>(95 % IZ)                       | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6)        | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                                      | 0,72<br>(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 TPF kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<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. Cikle so ponavljali 3 cikle 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. Cikle 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 induksijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med 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 induksijskem 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<br>(49,0–NP)                  | 30,1<br>(20,9–51,5)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p                                       | 0,70<br>(0,54–0,90)<br>0,0058      |                       |
| Mediano PBN (meseci)<br>(95 % IZ)                                                      | 35,5<br>(19,3–NP)                  | 13,1<br>(10,6–20,2)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>**vrednost p                                      | 0,71<br>(0,56–0,90)<br>0,004       |                       |
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na<br>kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 71,8<br>(65,8–77,2)                | 64,2<br>(57,9–70,2)   |
|                                                                                        | 0,070                              |                       |

| Končna točka                                                                                                                     | Docetaksel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 76,5<br>(70,8–81,5)                | 71,5<br>(65,5–77,1)   |
|                                                                                                                                  | 0,209                              |                       |

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

\*nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20 mg/m<sup>2</sup>-115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, z razpolovnimi časi za fazo \*, \* in \* (terminalno) 4 minute, 36 minut ter med 11,1 in 17,5 ure ob vzorčenju do 24 ur. Dodatna študija, ki je pri bolnikih ocenjevala farmakokinetiko docetaksela v podobnih odmerkih (75-100 mg/m<sup>2</sup>), a v daljšem časovnem intervalu (22 dni), je pokazala daljši povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas med 91 in 120 urami. 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 skupine bolnikov

#### *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 ≥ 1,5-kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo ≥ 2,5-kratno ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

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

Kombinirana terapija

#### *Doksorubicin*

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

#### *Kapecitabin*

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

#### *Cisplatin*

Očistek docetaksela v kombinaciji s cisplatinom je bil podoben kot po monoterapiji.

Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji 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 genotoksičen po anevgeničnem mehanizmu v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

## Neodprta viala

2 leti

## Viala po odprtju

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

## Potem, ko je zdravilo dodano v infuzijsko vrečo

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

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

Poleg tega sta fizikalna in kemijska stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC in tako kot je priporočeno.

## **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 ovojnine in vsebina**

6 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in rdečo snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 6 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

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

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je zdravilo z delovanjem na novotvorbe (citostatik) in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokoivanjem in pripravo raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

## Priprava za intravensko aplikacijo

### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo eno vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

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

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel koncentrata za raztopino za

infundiranje TAXOTERE pred uporabo 5 minut stati na temperaturi do 25°C. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI. S kalibrirano brizgo aseptično odzemeti potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI.

**V zdravilu DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.** Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

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

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

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

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI pred uporabo vizualno pregledati, in če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/002

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

Datum prve odobritve: 22. 5. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 02. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 160 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Rak dojke

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

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

### Rak prostate

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*) s prednizonom oz. prednizolonom ali brez njega, indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate.

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

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

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

Za metastatskega, hormonsko občutljivega raka prostate je ne glede na sočasno uporabo prednizona ali prednizolona priporočena premedikacija z 8 mg deksametazona peroralno 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

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

Docetaxel 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 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilagajanje odmerka med zdravljenjem).

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

V kombinaciji 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

##### *Metastatski, proti kastraciji odporen 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).

##### *Metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate*

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne 6 ciklov. Nepretrgano je mogoče uporabljati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan.

#### 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 docetakselom TAX 323 in TAX 324 raziskav so prejeli antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih infuzij, 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 indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim (neresektabilnim, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, ohranitev organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih intravenskih infuzij 1. dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

### 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  $75 \text{ na } 60 \text{ mg/m}^2$ . Če bolnik tudi pri odmerku  $60 \text{ mg/m}^2$  še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Adjuvantna terapija raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo adjuvantno zdravljenje raka dojke z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

#### V kombinaciji s cisplatinom

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

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

| <b>Toksičen učinek</b>          | <b>Prilagoditev odmerka</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| driska 3. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.                                                             |
| driska 4. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.                                                                  |
| stomatitis/mukozitis 3. stopnje | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %. |
| stomatitis/mukozitis 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 študijah SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) 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 DOCETAKSEL KABI za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

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

##### 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).

#### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

##### Hematologija

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

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

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

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

##### Učinki na prebavila

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z nevtropenijo, zlasti če imajo tveganje za pojav zapletov na prebavilih. Večina primerov se je sicer pojavila med prvim ali drugim ciklusom sheme, ki je vključevala docetaksel, toda enterokolitis se lahko razvije kadar koli in lahko povzroči smrt že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede zgodnjih znakov resnih toksičnih učinkov na prebavila (glejte poglavja 4.2, 4.4 Hematologija in 4.8).

##### Preobčutljivostne reakcije

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

### Kožne reakcije

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

V povezavi z zdravljenjem z docetakselom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo hudi kožni neželeni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s 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 odmerki docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > 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 glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

### Očesne bolezni

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

### Drugi primarni malignomi

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

### Sindrom lize tumorja

Po prvem ali drugem ciklu zdravljenja z docetakselom so poročali o sindromu lize tumorja (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za sindrom lize tumorja (npr. bolnike z okvaro ledvic, hiperurikemijo, masivnim tumorjem, hitrim napredovanjem), je treba natančno spremljati. Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo korigirati dehidracijo in zdraviti visoko koncentracijo sečne kisline.

### Drugo

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati kontracepcijo. Moški morajo kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

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

### Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

#### Komplicirana nevtropenija

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

#### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

### Starejši bolniki

#### *Previdnost pri uporabi pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke*

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

#### *Previdnost pri uporabi pri raku prostate, odpornem proti kastraciji*

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji (TAX 327), 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 povišane 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.

#### *Previdnost pri uporabi pri hormonsko občutljivem raku prostate*

Od 545 bolnikov, ki so bili v študiji hormonsko občutljivega raka prostate (študija STAMPEDE) zdravljeni z docetakselom na 3 tedne, je bilo 296 bolnikov starih 65 let ali več in 48 bolnikov 75 let ali

več. V skupini, ki je prejela docetaksel, je o preobčutljivostni reakciji, nevtropeniji, anemiji, zadrževanju tekočine, dispneji in spremembi nohtov poročalo več bolnikov, starih  $\geq 65$  let, kot bolnikov, mlajših od 65 let. Nobeno od teh povečanj pogostnosti ni doseglo 10-odstotne razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Bolniki, stari 75 let ali več, so imeli v primerjavi z mlajšimi bolniki večjo (vsaj  $10\%$  večjo) pojavnost nevtropenije, anemije, driske, dispneje in okužb zgornjih dihal.

#### *Previdnost pri uporabi pri adenokarcinomu želodca*

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**

To zdravilo vsebuje 3,16 g alkohola (etanola) v 8 ml kar ustreza 39,5 % m/v.

Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 1 uro, bodo učinki alkohola verjetno manj izraziti.

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

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina 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 presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/ Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi ter moškim, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost oziroma zaploditev otroka. Povedati jim je treba, da morajo v primeru zanositve takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Zaradi tveganja genotoksičnosti docetaksela (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja.

### Nosečnost

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

## Dojenje

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

## Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko docetaksel spremeni plodnost moških (glejte poglavje 5.3). Zato se morajo moški, zdravljeni z docetakselom, pred zdravljenjem posvetovati glede ohranitve sperme.

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

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

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov (TAX327), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni 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 (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 545 bolnikov (študija STAMPEDE), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT.

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S3; 3.-4. stopnja = S3/4; 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostosti je: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), 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 pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejše 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 kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

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

Za kombinacijo z ADT in prednizonom ali prednizolonom (študija STAMPEDE) so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili v 6 ciklih zdravljenja z docetakselom in so imeli v skupini z docetakselom vsaj 2 % večjo pojavnost kot v kontrolni skupini; uporabljena je lestvica stopenj CTCAE.

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 vročinski oblivi, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter povišanje 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).

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

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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.

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                          | Pogosti neželeni učinki                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužbe (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 (S3/4: 0,8 %)                                                        | periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %) |
| Srčne bolezni                                         |                                                                                                       | aritmija (nobene hude)                        |
| Žilne bolezni                                         |                                                                                                       | hipotenzija                                   |
| Bolezni prebavil                                      | navzea (S3/4: 3,3 %),<br>stomatitis (S3/4: 1,7 %),<br>driska (S3/4: 1,7 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,8 %) | zaprtost                                      |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)                                                            | spremembe nohtov (hude: 0,8 %)                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                       | mialgija                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (huda: 12,4 %),<br>zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine                               |                                               |
| Preiskave                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)       |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom pri raku dojke

| 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                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %) | zvišanje AST S3/4 (< 1 %), zvišanje ALT S3/4 (< 1 %) |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

| Organski sistemi po MedDRA        | Zelo pogosti neželeni učinki | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužba (S3/4: 5,7 %)         |                         |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                | Pogosti neželeni učinki                                               | Občasni neželeni učinki                                                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | nevtropenija (S4: 51,5 %),<br>anemija (S3/4: 6,9 %),<br>trombocitopenija (S4: 0,5 %)                        | febrilna nevtropenija                                                 |                                                                              |
| Bolezni imunskega sistema                             | preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)                                                                               |                                                                       |                                                                              |
| Presnovne in prehranske motnje                        | anoreksija                                                                                                  |                                                                       |                                                                              |
| Bolezni živčevja                                      | periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %),<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,<br>spremembe nohtov (hude: 0,7 %),<br>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>povišana telesna temperatura (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 %) |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

| 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 s povečano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                                                                                                                           |                         |
| Psihiatrične motnje                  | nespečnost                                                                                                                                                           |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                  | Pogosti neželeni učinki |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Bolezni živčevja                                        | parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija                                                                               |                         |
| Očesne bolezni                                          | močnejše solzenje, konjunktivitis                                                                                             |                         |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                               | srčno popuščanje        |
| Žilne bolezni                                           | limfedem                                                                                                                      |                         |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja                                           |                         |
| Bolezni prebavil                                        | navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu                                                 |                         |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov                                                                                 |                         |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija, artralgijska bolečina 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 zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

*Srčne bolezni:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom pri raku dojke

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom metastatskem, proti kastraciji odpornim rakom prostate

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

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

Za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem so v preglednici prikazani neželeni učinki za zdravilo DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT (študija STAMPEDE)

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                   | Pogosti neželeni učinki                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | nevtropenija (S3-4: 12 %)<br>anemija<br>febrilna nevtropenija (S3-4: 15 %)                                                                     |                                                                                                                                                 |
| Bolezni imunskega sistema                               |                                                                                                                                                | preobčutljivost (S3-4: 1 %)                                                                                                                     |
| Bolezni endokrinega sistema                             |                                                                                                                                                | sladkorna bolezen (S3-4: 1 %)                                                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                                                                                                                                                | anoreksija                                                                                                                                      |
| Psihiatrične motnje                                     | nespečnost (S3: 1 %)                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (≥S3: 2 %) <sup>a</sup><br>glavobol                                                                           | omotica                                                                                                                                         |
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                                                | zamegljen vid                                                                                                                                   |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                                | hipotenzija (S3: 0 %)                                                                                                                           |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (S3: 1 %)<br>kašelj (S3: 0 %)<br>okužba zgornjih dihal (S3: 1 %)                                                                      | faringitis (S3: 0 %)                                                                                                                            |
| Bolezni prebavil                                        | driska (S3: 3 %)<br>stomatitis (S3: 0 %)<br>zaprtost (S3: 0 %)<br>navzea (S3: 1 %)<br>dispepsija<br>bolečine v trebuhu (S3: 0 %)<br>flatulenca | bruhanje (S3: 1 %)                                                                                                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (S3: 3 %) <sup>a</sup><br>spremembe nohtov (S3: 1 %)                                                                                 | izpuščaj                                                                                                                                        |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | letargija (S3-4: 2 %)<br>gripi podobni simptomi (S3: 0 %)<br>astenija (S3: 0 %)<br>zastajanje tekočine                                         | povišana telesna temperatura (S3: 1 %)<br>oralna kandidoza<br>hipokalcemija (S3: 0 %)<br>hipofosfatemija (S3-4: 1 %)<br>hipokaliemija (S3: 0 %) |

<sup>a</sup> Iz študije GETUG AFU15.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov adjuvantne terapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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) - kumulativnimi podatki:

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                    | Pogosti neželeni učinki                             | Občasni neželeni učinki                                                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | okužba (S3/4: 2,4 %),<br>nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)                                                                     |                                                     |                                                                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | anemija (S3/4: 3 %),<br>nevtropenija (S3/4: 59,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 1,6 %),<br>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 %),<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: < 0,1 %)                                                  | periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)         | sinkopa (S3/4: 0 %),<br>nevrotoksičnost (S3/4: 0 %),<br>somnolenca (S3/4: 0 %) |
| Očesne bolezni                                          | konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)                                                                                                  | motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %)                     |                                                                                |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                 | aritmija (S3/4: 0,2 %)                              |                                                                                |
| Žilne bolezni                                           | vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)                                                                                                  | hipotenzija (S3/4: 0 %),<br>vnetje žile (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 %),<br>stomatitis (S3/4: 6,0 %),<br>bruhanje (S3/4: 4,2 %),<br>driska (S3/4: 3,4 %),<br>zaprtje (S3/4: 0,5 %) | bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)                    |                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (persistentna: < 3 %),<br>toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %),<br>spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)                    |                                                     |                                                                                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 0,7 %),<br>artralgija (S3/4: 0,2 %)                                                                             |                                                     |                                                                                |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | amenoreja (S3/4: NA)                                                                                                            |                                                     |                                                                                |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | astenija (S3/4: 10,0 %),<br>vročica (S3/4: NA),<br>periferni edemi (S3/4: 0,2 %)                                                |                                                     |                                                                                |

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

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

#### *Bolezni živčevja:*

V študiji TAX316 se je pri 84 bolnicah (11,3 %) v kraku TAC in pri 15 bolnicah (2 %) v kraku FAC med zdravljenjem pojavila periferna senzorična nevropatija, ki je trajala še med obdobjem spremljanja. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 8 let) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opazili pri 10 bolnicah (1,3 %) v kraku TAC in pri 2 bolnicah (0,3 %) v kraku FAC. V študiji GEICAM 9805 se je med zdravljenjem nastala periferna senzorična nevropatija nadaljevala še med obdobjem spremljanja pri 10 bolnicah (1,9 %) v kraku TAC in pri 4 bolnicah (0,8 %) v kraku FAC. Na koncu spremljanja (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) so periferno senzorično nevropatijo še vedno opazili pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

#### *Srčne bolezni:*

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

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

#### *Bolezni kože in podkožja:*

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

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

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

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

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

FAC.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

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

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

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

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

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

*Akutna levkemija/mielodisplastični sindrom:*

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

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

*Nevtropenični zapleti:*

Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

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

|                           | <b>Brez primarne profilakse z G-CSF<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>S primarno profilakso z G-CSF<br/>(n = 421)<br/>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<br>(3.-4.stopnja) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |
|----------------------------------------|---------|---------|

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

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

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

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

## Izkušnje v obdobju trženja

### *Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi):*

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

### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

### *Bolezni imunskega sistema:*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

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

### *Bolezni živčevja:*

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

### *Očesne bolezni:*

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

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

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

### *Srčne bolezni:*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

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

### *Žilne bolezni:*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

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

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitisa, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil:*

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

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

Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

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

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

boleznijo jeter.

#### *Bolezni kože in podkožja:*

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o kožnem eritematoznem lupusu, o buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu in o hudih kožnih neželenih učinkih kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Opisani so bili primeri trajne alopecije (pogostnost ni znana).

#### *Bolezni sečil:*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagnezijo in hipokalcijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko. Poročali so o sindromu lize tumorja, lahko s smrtnim izidom (pogostnost ni znana).

#### *Mišično-skeletne motnje*

Med zdravljenjem z docetakselom so poročali o miozitisu (pogostnost ni znana).

#### 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 (citostatiki), Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), Taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rak dojke

*DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (krak 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> (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen 20 mg na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC. 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<br>bolnic              | število<br>bolnic | preživetje brez bolezni |           |        | celotno preživetje   |           |        |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
|                                   |                   | razmerje<br>tveganj*    | 95 % IZ   | p =    | razmerje<br>tveganj* | 95 % IZ   | p =    |
| <b>št. pozitivnih<br/>bezgavk</b> |                   |                         |           |        |                      |           |        |
| celotno                           | 745               | 0,80                    | 0,68–0,93 | 0,0043 | 0,74                 | 0,61–0,90 | 0,0020 |
| 1–3                               | 467               | 0,72                    | 0,58–0,91 | 0,0047 | 0,62                 | 0,46–0,82 | 0,0008 |
| 4+                                | 278               | 0,87                    | 0,70–1,09 | 0,2290 | 0,87                 | 0,67–1,12 | 0,2746 |

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

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

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

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah 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                                           | 195                            | 0,7                     | 0,45-1,1  |
| Pozitivno                                           | 344                            | 0,62                    | 0,4-0,97  |
| <b>Velikost tumorja</b>                             |                                |                         |           |
| ≤ 2 cm                                              | 285                            | 0,69                    | 0,43-1,1  |
| > 2 cm                                              | 254                            | 0,68                    | 0,45-1,04 |
| <b>Histološka stopnja</b>                           |                                |                         |           |
| 1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo) | 64                             | 0,79                    | 0,24-2,6  |
| 2. stopnja                                          | 216                            | 0,77                    | 0,46-1,3  |
| 3. stopnja                                          | 259                            | 0,59                    | 0,39-0,9  |
| <b>Menopavzalno stanje</b>                          |                                |                         |           |
| Pred menopavzo                                      | 285                            | 0,64                    | 0,40-1    |
| Po menopavzi                                        | 254                            | 0,72                    | 0,47-1,12 |

\*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<br>(8,4 %)  | 26/227<br>(11,5 %) | 0,796<br>(0,434-1,459)         | 0,4593     |
| Da                                                           | 48/325<br>(14,8 %) | 69/294<br>(23,5 %) | 0,606<br>(0,42-0,877)          | 0,0072     |

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid

IZ = interval zaupanja

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v 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 kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščanja).

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

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

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

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom*

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

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

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %),

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s trastuzumabom*

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

| parameter                                        | docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup><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>(meseči)<br>(95 % IZ) | 11,4<br>(9,2–15,0)                               | 5,1<br>(4,4–6,2)                  |
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                | 10,6<br>(7,6–12,9)                               | 5,7<br>(5,0–6,5)                  |
| mediano preživetje (meseči)<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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s kapecitabinom*

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

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo*

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala 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 (TCis) 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 pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

#### Rak prostate

Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. (TAX 327). 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 kraku tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronom kontrolnem kraku zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnimi kraki 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 (meseci) | 18,9                        | 17,4                     | 16,5                          |
| 95% IZ                      | (17,0-21,2)                 | (15,7-19,0)              | (14,4-18,6)                   |
| razmerje tveganja           | 0,761                       | 0,912                    | --                            |
| 95% IZ                      | (0,619-0,936)               | (0,747-1,113)            | --                            |
| p-vrednost <sup>†*</sup>    | 0,0094                      | 0,3624                   | --                            |
| število bolnikov            | 291                         | 282                      | 300                           |
| odzivnost na PSA** (%)      | 45,4                        | 47,9                     | 31,7                          |
| 95% IZ                      | (39,5-51,3)                 | (41,9-53,9)              | (26,4-37,3)                   |
| p-vrednost*                 | 0,0005                      | < 0,0001                 | --                            |
| število bolnikov            | 153                         | 154                      | 157                           |
| odzivnost na bolečino (%)   | 34,6                        | 31,2                     | 21,7                          |
| 95% IZ                      | (27,1-42,7)                 | (24,0-39,1)              | (15,5-28,9)                   |
| p- vrednost*                | 0,0107                      | 0,0798                   | --                            |
| število bolnikov            | 141                         | 134                      | 137                           |
| odzivnost tumorja (%)       | 12,1                        | 8,2                      | 6,6                           |
| 95% IZ                      | (7,2-18,6)                  | (4,2-14,2)               | (3,0-12,1)                    |
| p- vrednost*                | 0,1112                      | 0,5853                   | --                            |

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

\*prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

Glede na to, da je docetaksel tedensko pokazal nekoliko boljši profil varnosti kot 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 kakovosti življenja (»Global Quality of Life«).

Metastatski hormonsko občutljiv rak prostate

### ŠTUDIJA STAMPEDE

Varnost in učinkovitost docetaksela med sočasno uporabo s standardno oskrbo (ADT) so pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem ovrednotili v randomizirani, multicentrični večstopenjski študiji z več skupinami (MAMS – *multi-arm multi-stage*) z zveznim, adaptivnim načrtom II./III. faze (študija STAMPEDE – MRC PR08). V terapevtski skupini je bilo skupaj vključenih 1776 moških:

- standardna oskrba + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklov.
- standardna oskrba sama.

Shema z docetakselom je bila uporabljena v kombinaciji z nepretrgano uporabo 5 mg prednizona ali prednizolona dvakrat na dan.

Od 1776 randomiziranih bolnikov jih je 1086 (61 %) imelo metastatsko bolezen, 362 je bilo randomiziranih na docetaksel v kombinaciji s standardno oskrbo, 724 pa jih je prejelo samo standardno oskrbo.

Med temi bolniki z metastatskim rakom prostate je bilo mediano celokupno preživetje značilno daljše v skupini, ki je prejela docetaksel, kot v skupini, ki je bila deležna le standardne oskrbe; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela standardni oskrbi 19 mesecev daljše (ROg = 0,76, 95 % IZ = 0,62-0,92, p = 0,005).

Rezultate učinkovitosti pri bolnikih z metastatskim rakom prostate v skupini z docetakselom v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter standardne oskrbe za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija STAMPEDE)

| Opazovani dogodek                                                           | Docetaksel + standardna oskrba | Standardna oskrba sama |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Število bolnikov z metastatskim rakom prostate                              | 362                            | 724                    |
| Mediano celotno preživetje (mesece)<br><b>95 % IZ</b>                       | 62<br>51–73                    | 43<br>40–48            |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,76<br>(0,62–0,92)<br>0,005   |                        |
| Preživetje brez neuspeha <sup>b</sup><br>Mediana (mesece)<br><b>95 % IZ</b> | 20,4<br>16,8–25,2              | 12<br>9,6–12           |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,66<br>(0,57–0,76)<br>< 0,001 |                        |

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana iz testa razmerja verjetij in prilagojena za vse stratifikacijske dejavnike (razen centra in načrtovanega hormonskega zdravljenja) ter stratificirana po obdobju zdravljenja.

<sup>b</sup> Preživetje brez neuspeha: čas od randomizacije do prvega znaka vsaj enega od naslednjega: biokemičnega neuspeha (opredeljenega kot zvišanje PSA za 50 % 24-tedensko obdobje znotraj najnižje vrednosti in nad 4 ng/ml ter potrjenega s ponovnim testiranjem ali z zdravljenjem); napredovanja bodisi lokalno, v bezgavkah ali oddaljenih metastaz; skeletnega dogodka; smrti zaradi raka prostate.

### Študija CHAARTED

Varnost in učinkovitost docetaksela, uporabljenega na začetku androgenskega deprivacijskega zdravljenja (ADT) pri bolnikih z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate, so ovrednotili v randomizirani multicentrični študiji III. faze (študija CHAARTED). Skupno 790 moških je bilo vključenih v 2 terapevtski skupini:

- ADT + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, uporabljen na začetku ADT in uporabljan na 3 tedne 6 ciklov,
- ADT samo.

Mediano celokupno preživetje je bilo v skupini z docetakselom značilno daljše kot v skupini z ADT samim; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela ADT 13,6 meseca daljše (razmerje ogroženosti (ROg) = 0,61, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,47-0,80, p = 0,0003). Rezultate o učinkovitosti docetaksela v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela in ADT za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija CHAARTED)

| Opazovani dogodek                               | Docetaksel + ADT  | ADT samo          |
|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Število bolnikov                                | 397               | 393               |
| Mediano celokupno preživetje (mesece)           |                   |                   |
| Vsi bolniki                                     | 57,6<br>49,1–72,8 | 44,0<br>34,4–49,1 |
| <b>95 % IZ</b> Prilagojeno razmerje ogroženosti | 0,61              | --                |

| Opazovani dogodek                                                                                                                                                       | Docetaksel + ADT                                      | ADT samo                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>                                                                                                                                      | (0,47–0,80)<br>0,0003                                 | --<br>--                              |
| Preživetje brez napredovanja bolezni<br>Mediana (meseči)<br>95 % IZ<br>Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>*</sup>                           | 19,8<br>16,7–22,8<br>0,60<br>0,51–0,72<br>P<0,0001    | 11,6<br>10,8–14,3<br>--<br>--<br>--   |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 6 mesecih – N(%)<br>Vrednost p <sup>a*</sup>                                                                                                 | 127 (32,0)<br><0,0001                                 | 77 (19,6)<br>--                       |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 12 mesecih – N(%)<br>Vrednost p <sup>a*</sup>                                                                                                | 110 (27,7)<br><0,0001                                 | 66 (16,8)<br>--                       |
| Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji <sup>b</sup><br>Mediana (meseči)<br>95 % IZ<br>Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a*</sup> | 20,2<br>(17,2–23,6)<br>0,61<br>(0,51–0,72)<br><0,0001 | 11,7<br>(10,8–14,7)<br>--<br>--<br>-- |
| Čas do kliničnega napredovanja <sup>c</sup><br>Mediana (meseči)<br>95 % IZ<br>Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a*</sup>                   | 33,0<br>(27,3–41,2)<br>0,61<br>(0,50–0,75)<br><0,0001 | 19,8<br>(17,9–22,8)<br>--<br>--<br>-- |

<sup>a</sup> Spremenljivke časa do dogodka: stratificirani log-rang test.

Spremenljivke deleža odziva: Fisherjev eksaktni test.

\*Vrednost p za opisen namen.

\*\*Odziv PSA: Odziv za prostato specifičnega antigena: koncentracija PSA < 0,2 ng/ml na dveh zaporednih meritvah v presledku vsaj 4 tednov.

<sup>b</sup> Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji = čas od randomizacije do napredovanja PSA ali kliničnega napredovanja (tj. porast simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca), kar od tega se pojavi prej.

<sup>c</sup> Čas do kliničnega napredovanja = čas od randomizacije do kliničnega napredovanja (tj. porasta simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca).

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

## Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

| Končna točka                                              | TCF<br>n = 221                   | CF<br>n = 224      |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                         | 5,6<br>(4,86–5,91)               | 3,7<br>(3,45–4,47) |
| razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p             | 1,473<br>(1,189–1,825)<br>0,0004 |                    |
| mediano preživetje (meseči)<br>(95 % IZ)                  | 9,2<br>(8,38–10,58)              | 8,6<br>(7,16–9,46) |
| 2-letna ocena (%)                                         | 18,4                             | 8,8                |
| razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p             | 1,293<br>(1,041–1,606)<br>0,0201 |                    |
| celotni delež odziva<br>(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 cikli 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 1000 mg/m<sup>2</sup> (F) na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 cikli opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konveccionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na

kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim 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 (mesece)<br>(95 % IZ)                                  | 11,4<br>(10,1-14,0)                   | 8,3<br>(7,4-9,1)               |
| Popravljen razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                           | 0,70<br>(0,55-0,89)                   |                                |
| *p-vrednost                                                                                         | 0,0042                                |                                |
| Mediano preživetje (mesece)<br>(95 % IZ)                                                            | 18,6<br>(15,7-24,0)                   | 14,5<br>(11,6-18,7)            |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                                      | 0,72<br>(0,56-0,93)                   |                                |
| **p-vrednost                                                                                        | 0,0128                                |                                |
| Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%)<br>(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] (%)<br>(95 % IZ) | 72,3<br>(65,1-78,8)                   | 58,6<br>(51,0-65,8)            |
| ***p-vrednost                                                                                       | 0,006                                 |                                |
| Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (mesece)<br>(95 % IZ)                       | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6)        | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)                                                                      | 0,72<br>(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 TPF kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektibilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Cikle so ponavljali 3 cikle 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. Cikle 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 induksijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med 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 induksijskem 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<br>(49,0–NP)                  | 30,1<br>(20,9–51,5)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p                                       | 0,70<br>(0,54–0,90)<br>0,0058      |                       |
| Mediano PBN (meseci)<br>(95 % IZ)                                                      | 35,5<br>(19,3–NP)                  | 13,1<br>(10,6–20,2)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>**vrednost p                                      | 0,71<br>(0,56–0,90)<br>0,004       |                       |
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na<br>kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 71,8<br>(65,8–77,2)                | 64,2<br>(57,9–70,2)   |
|                                                                                        | 0,070                              |                       |

| Končna točka                                                                                                                     | Docetaksel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 76,5<br>(70,8–81,5)                | 71,5<br>(65,5–77,1)   |
|                                                                                                                                  | 0,209                              |                       |

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

\*nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20 mg/m<sup>2</sup>-115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, z razpolovnimi časi za fazo \*, \* in \* (terminalno) 4 minute, 36 minut ter med 11,1 in 17,5 ure ob vzorčenju do 24 ur. Dodatna študija, ki je pri bolnikih ocenjevala farmakokinetiko docetaksela v podobnih odmerkih (75-100 mg/m<sup>2</sup>), a v daljšem časovnem intervalu (22 dni), je pokazala daljši povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas med 91 in 120 urami. 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 skupine bolnikov

#### *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 ≥ 1,5-kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo ≥ 2,5-kratno ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

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

### Kombinirana terapija

#### *Doksorubicin*

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

#### *Kapecitabin*

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

#### *Cisplatin*

Očistek docetaksela v kombinaciji s cisplatinom je bil podoben kot po monoterapiji.

Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji 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 genotoksičen po anevgeničnem mehanizmu v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

2 leti

#### Viala po odprtju

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

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

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

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

Poleg tega sta fizikalna in kemijska stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC in tako kot je priporočeno.

### 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 ovojnine in vsebina

10 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in rumeno snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 8 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

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

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je zdravilo z delovanjem na novotvorbe (citostatik) in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem in pripravo raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

#### Priprava za intravensko aplikacijo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo eno vialo).**

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

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

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

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

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

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

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

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI pred uporabo vizualno pregledati, in če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/003

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

Datum prve odobritve: 22. 5. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 02. 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 9 ml koncentrata vsebuje 180 mg docetaksela.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala koncentrata vsebuje 4,5 ml brezvodnega etanola (3,55 g).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic:

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

### Rak prostate

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*) s prednizonom oz. prednizolonom ali brez njega, indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate.

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

### Odmerjanje

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

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

Za metastatskega, hormonsko občutljivega raka prostate je ne glede na sočasno uporabo prednizona ali prednizolona priporočena premedikacija z 8 mg deksametazona peroralno 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

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

Docetaksel apliciramo v enourni infuziji vsake tri tedne.

### Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi 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 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilagajanje odmerka med zdravljenjem).

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

V kombinaciji 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

##### *Metastatski, proti kastraciji odporen 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).

##### *Metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate*

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne 6 ciklov. Nepretrgano je mogoče uporabljati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan.

#### 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 docetakselom TAX 323 in TAX 324 raziskav so prejeli antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih infuzij, 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 indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim (neresektabilnim, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, ohranitev organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enodnevnih intravenskih infuzij 1. dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

#### 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 ciklofosfamidom (TAC), pride v poštev profilaksa z G-CSF. Bolnicam, ki se jim pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$  (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

##### V kombinaciji s cisplatinom

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

##### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

| <b>Toksičen učinek</b>          | <b>Prilagoditev odmerka</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| driska 3. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.                                                             |
| driska 4. stopnje               | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.                                                                  |
| stomatitis/mukozitis 3. stopnje | Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %.<br>Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %. |
| stomatitis/mukozitis 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 študijah SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (na primer med 6. in 15. dnem) 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 DOCETAKSEL KABI za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih od 1 meseca do manj kot 18 let starosti nista ugotovljeni.

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

##### 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).

#### Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

##### Hematologija

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

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

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

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

##### Učinki na prebavila

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih z nevtropenijo, zlasti če imajo tveganje za pojav zapletov na prebavilih. Večina primerov se je sicer pojavila med prvim ali drugim ciklusom sheme, ki je vključevala docetaksel, toda enterokolitis se lahko razvije kadar koli in lahko povzroči smrt že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede zgodnjih znakov resnih toksičnih učinkov na prebavila (glejte poglavja 4.2, 4.4 Hematologija in 4.8).

##### Preobčutljivostne reakcije

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

preobčutljivostne reakcije na docetaksel, vključno s hujšo preobčutljivostno reakcijo. Takšne bolnike je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

### Kožne reakcije

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

V povezavi z zdravljenjem z docetakselom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo hudi kožni neželeni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve, vključno s 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 ciklom 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 glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

Izhodiščno je priporočljivo opraviti pregled srca.

## Očesne bolezni

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

## Drugi primarni malignomi

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

## Sindrom lize tumorja

Po prvem ali drugem ciklu zdravljenja z docetakselom so poročali o sindromu lize tumorja (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za sindrom lize tumorja (npr. bolnike z okvaro ledvic, hiperurikemijo, masivnim tumorjem, hitrim napredovanjem), je treba natančno spremljati. Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo korigirati dehidracijo in zdraviti visoko koncentracijo sečne kisline.

## Drugo

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati kontracepcijo. Moški morajo kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

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

## Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

Simptomi kot so: abdominalne bolečine in občutljivost, povišana telesna temperatura, driska z ali brez

nevtropenije, so lahko zgodnja manifestacija resne gastrointestinalne toksičnosti ter jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

#### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

Bolnice je med terapijo in v obdobju nadzora po terapiji potrebno kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnice, ki so bile zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravljene s shemo TAC, so imele v prvem letu po zdravljenju večje tveganje kongestivnega srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

#### Starejši bolniki

*Previdnost pri uporabi pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke*

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

*Previdnost pri uporabi pri raku prostate, odpornem proti kastraciji*

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji (TAX 327), 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 povišane 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.

*Previdnost pri uporabi pri hormonsko občutljivem raku prostate*

Od 545 bolnikov, ki so bili v študiji hormonsko občutljivega raka prostate (študija STAMPEDE) zdravljeni z docetakselom na 3 tedne, je bilo 296 bolnikov starih 65 let ali več in 48 bolnikov 75 let ali

več. V skupini, ki je prejela docetaksel, je o preobčutljivostni reakciji, nevtropeniji, anemiji, zadrževanju tekočine, dispneji in spremembi nohtov poročalo več bolnikov, starih  $\geq 65$  let, kot bolnikov, mlajših od 65 let. Nobeno od teh povečanj pogostnosti ni doseglo 10-odstotne razlike v primerjavi s kontrolno skupino. Bolniki, stari 75 let ali več, so imeli v primerjavi z mlajšimi bolniki večjo (vsaj  $10\%$  večjo) pojavnost nevtropenije, anemije, driske, dispneje in okužb zgornjih dihal.

*Previdnost pri uporabi pri adenokarcinomu želodca*

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

To zdravilo vsebuje 3,55 g alkohola (etanola) v 9 ml kar ustreza 39,5 % m/v.

Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Ker se to zdravilo običajno daje počasi, v trajanju 1 uro, bodo učinki alkohola verjetno manj izraziti.

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

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

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

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina 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 presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Ženske v rodni dobi/ Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi ter moškim, ki dobivajo docetaksel, je treba odsvetovati nosečnost oziroma zaploditev otroka. Povedati jim je treba, da morajo v primeru zanositve takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Zaradi tveganja genotoksičnosti docetaksela (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem z docetakselom in še 2 meseca po koncu tega zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Moški morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem z docetakselom in še 4 mesece po koncu tega zdravljenja.

##### Nosečnost

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

### Dojenje

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da lahko docetaksel spremeni plodnost moških (glejte poglavje 5.3). Zato se morajo moški, zdravljeni z docetakselom, pred zdravljenjem posvetovati glede ohranitve sperme.

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

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

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov (TAX327), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikov (744 v TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni 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 (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).
- 545 bolnikov (študija STAMPEDE), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT.

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S3; 3.-4. stopnja = S3/4; 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostosti je: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), 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 pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni

bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, 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 kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

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

Za kombinacijo z ADT in prednizonom ali prednizolonom (študija STAMPEDE) so prikazani neželeni učinki, ki so se pojavili v 6 ciklih zdravljenja z docetakselom in so imeli v skupini z docetakselom vsaj 2 % večjo pojavnost kot v kontrolni skupini; uporabljena je lestvica stopenj CTCAE.

Z docetakselom so pogosto opažali naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogostejše opisani simptomi so vročinski oblivi, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter povišanje 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 DOCETAKSEL KABI 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 sepsa in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %)                                         | okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)                                                                                              |                                  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija                                               | trombocitopenija (S4: 0,2 %)                                                                                                                  |                                  |
| Bolezni imunskega sistema                               | preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)                                                                                         |                                                                                                                                               |                                  |
| Presnovne in prehranske motnje                          | anoreksija                                                                                                            |                                                                                                                                               |                                  |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %) |                                                                                                                                               |                                  |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                       | aritmija (S3/4: 0,7 %)                                                                                                                        | srčno popuščanje                 |
| Žilne bolezni                                           |                                                                                                                       | hipotenzija, hipertenzija, krvavitev                                                                                                          |                                  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (huda: 2,7 %)                                                                                                |                                                                                                                                               |                                  |
| Bolezni prebavil                                        | stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)                                | zaprtje (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)                                             | vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %) |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)                                               |                                                                                                                                               |                                  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (huda: 1,4 %)                                                                                                | artralgija                                                                                                                                    |                                  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine                                                  | reakcija na mestu infundiranja, bolečine v prsih, ki niso srčnega izvora (hude: 0,4 %)                                                        |                                  |
| Preiskave                                               |                                                                                                                       | zvečanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), zvečanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), zvečanje AST S3/4 (< 3 %), zvečanje ALT S3/4 (< 2 %) |                                  |

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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.

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

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                          | Pogosti neželeni učinki                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužbe (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 (S3/4: 0,8 %)                                                        | periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %) |
| Srčne bolezni                                         |                                                                                                       | aritmija (nobene hude)                        |
| Žilne bolezni                                         |                                                                                                       | hipotenzija                                   |
| Bolezni prebavil                                      | navzea (S3/4: 3,3 %),<br>stomatitis (S3/4: 1,7 %),<br>driska (S3/4: 1,7 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,8 %) | zaprta                                        |
| Bolezni kože in podkožja                              | alopecija,<br>kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)                                                            | spremembe nohtov (hude: 0,8 %)                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                                                                                       | mialgija                                      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | astenija (huda: 12,4 %),<br>zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine                               |                                               |
| Preiskave                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)       |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom pri raku dojke

| 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                                             |                                                                                                       | zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %) | zvišanje AST S3/4 (< 1 %), zvišanje ALT S3/4 (< 1 %) |

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

| Organski sistemi po MedDRA        | Zelo pogosti neželeni učinki | Pogosti neželeni učinki | Občasni neželeni učinki |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužba (S3/4: 5,7 %)         |                         |                         |

| Organski sistemi po MedDRA                            | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                | Pogosti neželeni učinki                                               | Občasni neželeni učinki                                                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                  | nevtropenija (S4: 51,5 %),<br>anemija (S3/4: 6,9 %),<br>trombocitopenija (S4: 0,5 %)                        | febrilna nevtropenija                                                 |                                                                              |
| Bolezni imunskega sistema                             | preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)                                                                               |                                                                       |                                                                              |
| Presnovne in prehranske motnje                        | anoreksija                                                                                                  |                                                                       |                                                                              |
| Bolezni živčevja                                      | periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %),<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,<br>spremembe nohtov (hude: 0,7 %),<br>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>povišana telesna temperatura (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 %) |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

| 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 s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa |                         |
| Presnovne in prehranske motnje       | anoreksija                                                                                                                                                           |                         |
| Psihiatrične motnje                  | nespečnost                                                                                                                                                           |                         |

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke

*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 % nevтроpenije 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 nevтроpenijo 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 nevтроpenije/nevтроpenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

*Srčne bolezni:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom pri raku dojke

| 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 | nevтроpenija (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 |

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                            | Pogosti neželeni učinki                                                                  |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Očesne bolezni                                          | močnejše solzenje                                                                                                                                       |                                                                                          |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)                                                                                                                | dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)                      |
| Bolezni prebavil                                        | stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija | bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | roka/noga sindrom (S3/4: 24 %), alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)                                                                     | dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %) |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 2 %), artralgiya (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, zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (9                              |

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom metastatskem, proti kastraciji odpornim rakom prostate

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

| Organski sistemi po MedDRA                      | Zelo pogosti neželeni učinki                                  | Pogosti neželeni učinki |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost (S3/4: 3,9 %),<br>zastajanje tekočine (hudo 0,6 %) |                         |

Za bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem so v preglednici prikazani neželeni učinki za zdravilo DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom in ADT (študija STAMPEDE)

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                                   | Pogosti neželeni učinki                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | nevtropenija (S3-4: 12 %)<br>anemija<br>febrilna nevtropenija (S3-4: 15 %)                                                                     |                                                                                                                                                 |
| Bolezni imunskega sistema                               |                                                                                                                                                | preobčutljivost (S3-4: 1 %)                                                                                                                     |
| Bolezni endokrinega sistema                             |                                                                                                                                                | sladkorna bolezen (S3-4: 1 %)                                                                                                                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                                                                                                                                                | anoreksija                                                                                                                                      |
| Psihiatrične motnje                                     | nespečnost (S3: 1 %)                                                                                                                           |                                                                                                                                                 |
| Bolezni živčevja                                        | periferna senzorična nevropatija (≥S3: 2 %) <sup>a</sup><br>glavobol                                                                           | omotica                                                                                                                                         |
| Očesne bolezni                                          |                                                                                                                                                | zamegljen vid                                                                                                                                   |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                                | hipotenzija (S3: 0 %)                                                                                                                           |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja (S3: 1 %)<br>kašelj (S3: 0 %)<br>okužba zgornjih dihal (S3: 1 %)                                                                      | faringitis (S3: 0 %)                                                                                                                            |
| Bolezni prebavil                                        | driska (S3: 3 %)<br>stomatitis (S3: 0 %)<br>zaprtost (S3: 0 %)<br>navzea (S3: 1 %)<br>dispepsija<br>bolečine v trebuhu (S3: 0 %)<br>flatulenca | bruhanje (S3: 1 %)                                                                                                                              |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (S3: 3 %) <sup>a</sup><br>spremembe nohtov (S3: 1 %)                                                                                 | izpuščaj                                                                                                                                        |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija                                                                                                                                       |                                                                                                                                                 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | letargija (S3-4: 2 %)<br>gripi podobni simptomi (S3: 0 %)<br>astenija (S3: 0 %)<br>zastajanje tekočine                                         | povišana telesna temperatura (S3: 1 %)<br>oralna kandidoza<br>hipokalcemija (S3: 0 %)<br>hipofosfatemija (S3-4: 1 %)<br>hipokaliemija (S3: 0 %) |

<sup>a</sup> Iz študije GETUG AFU15.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov adjuvantne terapije z zdravilom DOCETAKSEL KABI 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) - kumulativnimi podatki:

| Organski sistemi po MedDRA                              | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                                                    | Pogosti neželeni učinki                             | Občasni neželeni učinki                                                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | okužba (S3/4: 2,4 %),<br>nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %)                                                                     |                                                     |                                                                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | anemija (S3/4: 3 %),<br>nevtropenija (S3/4: 59,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 1,6 %),<br>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 %),<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: < 0,1 %)                                                  | periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)         | sinkopa (S3/4: 0 %),<br>nevrotoksičnost (S3/4: 0 %),<br>somnolenca (S3/4: 0 %) |
| Očesne bolezni                                          | konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)                                                                                                  | motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %)                     |                                                                                |
| Srčne bolezni                                           |                                                                                                                                 | aritmija (S3/4: 0,2 %)                              |                                                                                |
| Žilne bolezni                                           | vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)                                                                                                  | hipotenzija (S3/4: 0 %),<br>vnetje žile (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 %),<br>stomatitis (S3/4: 6,0 %),<br>bruhanje (S3/4: 4,2 %),<br>driska (S3/4: 3,4 %),<br>zaprtje (S3/4: 0,5 %) | bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)                    |                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | alopecija (persistentna: < 3 %),<br>toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %),<br>spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)                    |                                                     |                                                                                |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | mialgija (S3/4: 0,7 %),<br>artralgija (S3/4: 0,2 %)                                                                             |                                                     |                                                                                |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | amenoreja (S3/4: NA)                                                                                                            |                                                     |                                                                                |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | astenija (S3/4: 10,0 %),<br>vročica (S3/4: NA),<br>periferni edemi (S3/4: 0,2 %)                                                |                                                     |                                                                                |

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

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

#### *Bolezni živčevja:*

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

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

#### *Srčne bolezni:*

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

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

#### *Bolezni kože in podkožja:*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Akutna levkemija/mielodisplastični sindrom:*

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

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

#### *Nevtropenični zapleti:*

Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v kraku TAC - študija GEICAM.

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

|                           | <b>Brez primarne profilakse z<br/>G-CSF<br/>(n = 111)<br/>n (%)</b> | <b>S primarno profilakso z<br/>G-CSF<br/>(n = 421)<br/>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<br>(3.-4.stopnja) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |
|----------------------------------------|---------|---------|

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

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

Opis izbranih neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

| Organski sistemi po MedDRA                                  | Zelo pogosti neželeni učinki                                                                           | Pogosti neželeni učinki                                                                                                              | Občasni neželeni učinki |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                           | okužba (S3/4: 6,3 %),<br>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 %),<br>anemija (S3/4: 9,2 %),<br>trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)               | febrilna nevtropenija                                                                                                                |                         |
| Bolezni imunskega sistema                                   |                                                                                                        | preobčutljivost (brez težjih primerov)                                                                                               |                         |
| Presnovne in prehranske motnje                              | anoreksija (S3/4: 0,6 %)                                                                               |                                                                                                                                      |                         |
| Bolezni živčevja                                            | disgevizija/parozmija,<br>periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)                               | vrtočlavica                                                                                                                          |                         |
| Očesne bolezni                                              |                                                                                                        | zvečano solzenje,<br>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 %),<br>stomatitis (S3/4: 4,0 %),<br>diareja (S3/4: 2,9 %),<br>bruhanje (S3/4: 0,6 %) | zaprtje,<br>ezofagitis/disfagija/<br>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,<br>suha koža,<br>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, edem                         |                                                                                                                                      |                         |
| Preiskave                                                   |                                                                                                        | povečanje telesne mase                                                                                                               |                         |

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

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

## Izkušnje v obdobju trženja

### *Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi):*

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

### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

### *Bolezni imunskega sistema:*

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

### *Bolezni živčevja:*

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

### *Očesne bolezni:*

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

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

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

### *Srčne bolezni:*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

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

### *Žilne bolezni:*

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

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

V redkih primerih so bili opisani akutni respiracijski distress sindrom, primeri intersticijske pljučnice/pnevmonitisa, intersticijska bolezen pljuč, pljučna fibroza in dihalna odpoved, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

### *Bolezni prebavil:*

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

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

Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

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

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

boleznijo jeter.

#### *Bolezni kože in podkožja:*

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o kožnem eritematoznem lupusu, o buloznih erupcijah, npr. o multiformnem eritemu in o hudih kožnih neželenih učinkih kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Opisani so bili primeri trajne alopecije (pogostnost ni znana).

#### *Bolezni sečil:*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Poročali so o primerih neravnovesja elektrolitov. Opisani so bili primeri hiponatriemije, večinoma povezani z dehidracijo, bruhanjem in pljučnico. Opazili so hipokaliemijo, hipomagneziemijo in hipokalcemijo, običajno v povezavi z boleznimi prebavil, zlasti z drisko. Poročali so o sindromu lize tumorja, lahko s smrtnim izidom (pogostnost ni znana).

#### *Mišično-skeletne motnje*

Med zdravljenjem z docetakselom so poročali o miozitisu (pogostnost ni znana).

#### 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 (citostatiki), Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), Taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Rak dojke

*DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (krak 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> (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen 20 mg na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC. 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<br>bolnic              | število<br>bolnic | preživetje brez bolezni |           |        | celotno preživetje   |           |        |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
|                                   |                   | razmerje<br>tveganj*    | 95 % IZ   | p =    | razmerje<br>tveganj* | 95 % IZ   | p =    |
| <b>št. pozitivnih<br/>bezgavk</b> |                   |                         |           |        |                      |           |        |
| celotno                           | 745               | 0,80                    | 0,68–0,93 | 0,0043 | 0,74                 | 0,61–0,90 | 0,0020 |
| 1–3                               | 467               | 0,72                    | 0,58–0,91 | 0,0047 | 0,62                 | 0,46–0,82 | 0,0008 |
| 4+                                | 278               | 0,87                    | 0,70–1,09 | 0,2290 | 0,87                 | 0,67–1,12 | 0,2746 |

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

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

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

Opravljen je bil ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah 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                                           | 195                            | 0,7                     | 0,45-1,1  |
| Pozitivno                                           | 344                            | 0,62                    | 0,4-0,97  |
| <b>Velikost tumorja</b>                             |                                |                         |           |
| ≤ 2 cm                                              | 285                            | 0,69                    | 0,43-1,1  |
| > 2 cm                                              | 254                            | 0,68                    | 0,45-1,04 |
| <b>Histološka stopnja</b>                           |                                |                         |           |
| 1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo) | 64                             | 0,79                    | 0,24-2,6  |
| 2. stopnja                                          | 216                            | 0,77                    | 0,46-1,3  |
| 3. stopnja                                          | 259                            | 0,59                    | 0,39-0,9  |
| <b>Menopavzalno stanje</b>                          |                                |                         |           |
| Pred menopavzo                                      | 285                            | 0,64                    | 0,40-1    |
| Po menopavzi                                        | 254                            | 0,72                    | 0,47-1,12 |

\*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<br>(8,4 %)  | 26/227<br>(11,5 %) | 0,796<br>(0,434-1,459)         | 0,4593     |
| Da                                                           | 48/325<br>(14,8 %) | 69/294<br>(23,5 %) | 0,606<br>(0,42-0,877)          | 0,0072     |

TAC = docetaxsel, doksorubicin in ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid

IZ = interval zaupanja

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v 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 prejele docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa ga je prekinilo zaradi kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščanja).

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

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

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

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji z doksorubicinom*

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

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

V tej študiji so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC: huda nevtropenija (90 % v prim. z 68,6 %),

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s trastuzumabom*

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

| parameter                                        | docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup><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>(meseči)<br>(95 % IZ) | 11,4<br>(9,2–15,0)                               | 5,1<br>(4,4–6,2)                  |
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                | 10,6<br>(7,6–12,9)                               | 5,7<br>(5,0–6,5)                  |
| mediano preživetje (meseči)<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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s kapecitabinom*

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

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

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

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

#### *DOCETAKSEL KABI v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo*

V študiji III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala 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 (TCis) 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 pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

#### Rak prostate

Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični študiji faze III. (TAX 327). 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 kraku tedenskega docetaksela ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronom kontrolnem kraku zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnimi kraki 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«).

Metastatski hormonsko občutljiv rak prostate

### ŠTUDIJA STAMPEDE

Varnost in učinkovitost docetaksela med sočasno uporabo s standardno oskrbo (ADT) so pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate z velikim tveganjem ovrednotili v randomizirani, multicentrični večstopenjski študiji z več skupinami (MAMS – *multi-arm multi-stage*) z zveznim, adaptivnim načrtom II./III. faze (študija STAMPEDE – MRC PR08). V terapevtski skupini je bilo skupaj vključenih 1776 moških:

- standardna oskrba + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklov.
- standardna oskrba sama.

Shema z docetakselom je bila uporabljena v kombinaciji z nepretrgano uporabo 5 mg prednizona ali prednizolona dvakrat na dan.

Od 1776 randomiziranih bolnikov jih je 1086 (61 %) imelo metastatsko bolezen, 362 je bilo

randomiziranih na docetaksel v kombinaciji s standardno oskrbo, 724 pa jih je prejelo samo standardno oskrbo.

Med temi bolniki z metastatskim rakom prostate je bilo mediano celokupno preživetje značilno daljše v skupini, ki je prejela docetaksel, kot v skupini, ki je bila deležna le standardne oskrbe; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela standardni oskrbi 19 mesecev daljše (ROg = 0,76, 95 % IZ = 0,62-0,92, p = 0,005).

Rezultate učinkovitosti pri bolnikih z metastatskim rakom prostate v skupini z docetakselom v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter standardne oskrbe za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija STAMPEDE)

| Opazovani dogodek                                                           | Docetaksel + standardna oskrba | Standardna oskrba sama |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Število bolnikov z metastatskim rakom prostate                              | 362                            | 724                    |
| Mediano celotno preživetje (mesece)<br><b>95 % IZ</b>                       | 62<br>51–73                    | 43<br>40–48            |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,76<br>(0,62–0,92)<br>0,005   |                        |
| Preživetje brez neuspeha <sup>b</sup><br>Mediana (mesece)<br><b>95 % IZ</b> | 20,4<br>16,8–25,2              | 12<br>9,6–12           |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti<br>95 % IZ<br>Vrednost p <sup>a</sup>      | 0,66<br>(0,57–0,76)<br>< 0,001 |                        |

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana iz testa razmerja verjetij in prilagojena za vse stratifikacijske dejavnike (razen centra in načrtovanega hormonskega zdravljenja) ter stratificirana po obdobju zdravljenja.

<sup>b</sup> Preživetje brez neuspeha: čas od randomizacije do prvega znaka vsaj enega od naslednjega: biokemičnega neuspeha (opredeljenega kot zvišanje PSA za 50 % 24-tedensko obdobje znotraj najnižje vrednosti in nad 4 ng/ml ter potrjenega s ponovnim testiranjem ali z zdravljenjem); napredovanja bodisi lokalno, v bezgavkah ali oddaljenih metastaz; skeletnega dogodka; smrti zaradi raka prostate.

### Študija CHAARTED

Varnost in učinkovitost docetaksela, uporabljenega na začetku androgenskega deprivacijskega zdravljenja (ADT) pri bolnikih z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate, so ovrednotili v randomizirani multicentrični študiji III. faze (študija CHAARTED). Skupno 790 moških je bilo vključenih v 2 terapevtski skupini:

- ADT + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, uporabljen na začetku ADT in uporabljan na 3 tedne 6 ciklov,
- ADT samo.

Mediano celokupno preživetje je bilo v skupini z docetakselom značilno daljše kot v skupini z ADT samim; mediano celokupno preživetje je bilo z dodatkom docetaksela ADT 13,6 meseca daljše (razmerje ogroženosti (ROg) = 0,61, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,47-0,80, p = 0,0003). Rezultate o učinkovitosti docetaksela v primerjavi s kontrolno skupino povzema naslednja preglednica:

Učinkovitost docetaksela in ADT za zdravljenje bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (študija CHAARTED)

| Opazovani dogodek                                             | Docetaksel + ADT | ADT samo    |
|---------------------------------------------------------------|------------------|-------------|
| Število bolnikov                                              | 397              | 393         |
| Mediano celokupno preživetje (mesece)                         |                  |             |
| Vsi bolniki                                                   | 57,6             | 44,0        |
| 95 % IZ Prilagojeno razmerje ogroženosti                      | 49,1–72,8        | 34,4–49,1   |
|                                                               | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,47–0,80)      | --          |
| Vrednost p <sup>a</sup>                                       | 0,0003           | --          |
| Preživetje brez napredovanja bolezni                          |                  |             |
| Mediana (mesece)                                              | 19,8             | 11,6        |
| 95 % IZ                                                       | 16,7–22,8        | 10,8–14,3   |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,60             | --          |
| 95 % IZ                                                       | 0,51–0,72        | --          |
| Vrednost p <sup>*</sup>                                       | P<0,0001         | --          |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 6 mesecih – N(%)                   | 127 (32,0)       | 77 (19,6)   |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Odziv PSA <sup>**</sup> po 12 mesecih – N(%)                  | 110 (27,7)       | 66 (16,8)   |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji <sup>b</sup> |                  |             |
| Mediana (mesece)                                              | 20,2             | 11,7        |
| 95 % IZ                                                       | (17,2–23,6)      | (10,8–14,7) |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,51–0,72)      | --          |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |
| Čas do kliničnega napredovanja <sup>c</sup>                   |                  |             |
| Mediana (mesece)                                              | 33,0             | 19,8        |
| 95 % IZ                                                       | (27,3–41,2)      | (17,9–22,8) |
| Prilagojeno razmerje ogroženosti                              | 0,61             | --          |
| 95 % IZ                                                       | (0,50–0,75)      | --          |
| Vrednost p <sup>a*</sup>                                      | <0,0001          | --          |

<sup>a</sup> Spremenljivke časa do dogodka: stratificirani log-rang test.

Spremenljivke deleža odziva: Fisherjev eksaktni test.

\*Vrednost p za opisen namen.

\*\*Odziv PSA: Odziv za prostato specifičnega antigena: koncentracija PSA < 0,2 ng/ml na dveh zaporednih meritvah v presledku vsaj 4 tednov.

<sup>b</sup> Čas do raka prostate, odpornega proti kastraciji = čas od randomizacije do napredovanja PSA ali kliničnega napredovanja (tj. porast simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca), kar od tega se pojavi prej.

<sup>c</sup> Čas do kliničnega napredovanja = čas od randomizacije do kliničnega napredovanja (tj. porasta simptomov metastaz v kosteh, napredovanje po merilih RECIST ali klinično poslabšanje zaradi raka po mnenju raziskovalca).

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje

umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja tabela:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

| Končna točka                                                       | TCF<br>n = 221                   | CF<br>n = 224      |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| mediani ČDN (meseči)<br>(95 % IZ)                                  | 5,6<br>(4,86–5,91)               | 3,7<br>(3,45–4,47) |
| razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p                      | 1,473<br>(1,189–1,825)<br>0,0004 |                    |
| mediano preživetje (meseči)<br>(95 % IZ)                           | 9,2<br>(8,38–10,58)              | 8,6<br>(7,16–9,46) |
| 2-letna ocena (%)<br>razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p | 18,4                             | 8,8                |
|                                                                    | 1,293<br>(1,041–1,606)<br>0,0201 |                    |
| celotni delež odziva<br>(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 1000 mg/m<sup>2</sup> (F) na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvekcionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa

74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki na kraku TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. Primarni končni cilji v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PFS: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo signifikantno daljše na kraku TPF kot na kraku PF (mediano OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli:

Učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim 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)<br>(95 % IZ)                                                   | 11,4<br>(10,1-14,0)                   | 8,3<br>(7,4-9,1)               |
| Popravljenost razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>*p-vrednost                                                          | 0,70<br>(0,55-0,89)<br>0,0042         |                                |
| Mediano preživetje (meseči)<br>(95 % IZ)                                                                             | 18,6<br>(15,7-24,0)                   | 14,5<br>(11,6-18,7)            |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>**p-vrednost                                                                       | 0,72<br>(0,56-0,93)<br>0,0128         |                                |
| Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ)<br>***p-vrednost                                            | 67,8<br>(60,4-74,6)                   | 53,6<br>(46,0-61,0)            |
|                                                                                                                      | 0,006                                 |                                |
| Najboljši celotni odziv na proučevano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***p-vrednost | 72,3<br>(65,1-78,8)                   | 58,6<br>(51,0-65,8)            |
|                                                                                                                      | 0,006                                 |                                |
| Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (meseči)<br>(95 % IZ)                                        | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6)        | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Razmerje tveganja<br>(95 % IZ)<br>**p-vrednost                                                                       | 0,72<br>(0,52-0,99)<br>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 TPF kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh

skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksela za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektibilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Cikle so ponavljali 3 cikle 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. Cikle 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 induksijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med 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 induksijskem 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 (meseči)<br>(95 % IZ)                      | 70,6<br>(49,0–NP)                  | 30,1<br>(20,9–51,5)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>*vrednost p                      | 0,70<br>(0,54–0,90)<br>0,0058      |                       |
| Mediano PBN (meseči)<br>(95 % IZ)                                     | 35,5<br>(19,3–NP)                  | 13,1<br>(10,6–20,2)   |
| Razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ)<br>**vrednost p                     | 0,71<br>(0,56–0,90)<br>0,004       |                       |
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na<br>kemoterapijo (%)<br>(95 % IZ) | 71,8<br>(65,8–77,2)                | 64,2<br>(57,9–70,2)   |
| ***vrednost p                                                         | 0,070                              |                       |

| Končna točka                                                                                                                     | Docetaksel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano terapijo [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%)<br>(95 % IZ)<br>***vrednost p | 76,5<br>(70,8–81,5)                | 71,5<br>(65,5–77,1)   |
|                                                                                                                                  | 0,209                              |                       |

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

\*nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20 mg/m<sup>2</sup>-115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, z razpolovnimi časi za fazo \*, \* in \* (terminalno) 4 minute, 36 minut ter med 11,1 in 17,5 ure ob vzorčenju do 24 ur. Dodatna študija, ki je pri bolnikih ocenjevala farmakokinetiko docetaksela v podobnih odmerkih (75-100 mg/m<sup>2</sup>), a v daljšem časovnem intervalu (22 dni), je pokazala daljši povprečni terminalni eliminacijski razpolovni čas med 91 in 120 urami. 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 skupine bolnikov

#### *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 ≥ 1,5-kratna ULN hkrati z alkalno fosfatazo ≥ 2,5-kratno ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

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

### Kombinirana terapija

#### *Doksorubicin*

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

#### *Kapecitabin*

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

#### *Cisplatin*

Očistek docetaksela v kombinaciji s cisplatinom je bil podoben kot po monoterapiji.

Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji 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 genotoksičen po anevgeničnem mehanizmu mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

polisorbat 80  
brezvodni etanol  
brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

## Neodprta viala

2 leti

## Viala po odprtju

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

## Potem, ko je zdravilo dodano v infuzijsko vrečo

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

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

Poleg tega sta fizikalna in kemijska stabilnost med uporabo dokazani za 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC in tako kot je priporočeno.

## **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 ovojnine in vsebina**

10 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in oranžno snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 9 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

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

Zdravilo DOCETAKSEL KABI je zdravilo z delovanjem na novotvorbe (citostatik) in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokoivanjem in pripravo raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

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

## Priprava za intravensko aplikacijo

### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil z docetakselom, ki vsebujejo 2 viali (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo eno vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

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

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel koncentrata za raztopino za

infundiranje TAXOTERE pred uporabo 5 minut stati na temperaturi do 25°C. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI. S kalibrirano brizgo aseptično odzemeti potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI.

**V zdravilu DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml vialah je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.** Potrebno količino koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI je treba vbrizgati preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

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

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

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

Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI pred uporabo vizualno pregledati, in če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/004

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

Datum prve odobritve: 22. 5. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 02. 2017

## **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, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemčija

## **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 PSUR 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 IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) 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).

Posodobljen RMP je treba predložiti do 31. oktobra 2019.

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

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaxsel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbit 80, brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo za več informacij), brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 20 mg/1 ml

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

**Pripravljeno za dodajanje raztopini za infundiranje.**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

Intravenska uporaba.

Viala za enkratno uporabo.

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

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

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

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

20 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaxsel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo za več informacij), brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 80 mg/4 ml

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

**Pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

Intravenska uporaba.

Viala za enkratno uporabo.

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

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

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

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**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**

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

80 mg/4 ml

**6. DRUGI PODATKI**

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala s 6 ml koncentrata vsebuje 120 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo za več informacij),  
brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 120 mg/6 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA****Pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.****Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

Intravenska uporaba.

Viala za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK****Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

**intravenska uporaba**

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

120 mg/6 ml

**6. DRUGI PODATKI**

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 160 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo za več informacij), brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 160 mg/8 ml

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

**Pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

Intravenska uporaba.

Viala za enkratno uporabo.

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

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

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

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

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

EU/1/12/770/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

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

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

**intravenska uporaba**

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

160 mg/8 ml

**6. DRUGI PODATKI**

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaksel

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 9 ml koncentrata vsebuje 180 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte navodilo za uporabo za več informacij), brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 180 mg/9 ml

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

**Pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

**Pred uporabo preberite priloženo navodilo!**

Intravenska uporaba.

Viala za enkratno uporabo.

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

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

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

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

EU/1/12/770/004

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

Lot:

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

docetaxsel

**intravenska uporaba**

**2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

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

180 mg/9 ml

**6. DRUGI PODATKI**

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje docetaksel

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

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

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

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

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

To zdravilo se imenuje DOCETAKSEL KABI. Njegovo generično ime je docetaksel. Docetaksel je substanca, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksani.

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

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

**Zdravila DOCETAKSEL KABI ne smete dobiti:**

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

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

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

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

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

En dan pred uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI 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 zmanjšanje določenih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila DOCETAKSEL KABI, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

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

Med uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI so poročali o hudih težavah s kožo, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP):

- Med simptomi SJS/TEN so lahko mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Pojavijo se vam lahko tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.

- Med simptomi AGEP so lahko rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.

Če se vam pojavi huda kožna reakcija ali kateri koli od zgoraj navedenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Če imate težave z ledvicami ali visoko koncentracijo sečne kisline v krvi, morate o tem pred začetkom uporabe zdravila DOCETAKSEL KABI obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje alkohol. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta če jemljete katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 katero koli zdravilo.

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

Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja s tem zdravilom ne smete zanositi. Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilo DOCETAKSEL KABI ne smete dojit.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom DOCETAKSEL KABI ne smete zaploditi otroka, med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja s tem zdravilom pa morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Priporočljivo je, da ne zaplodite otroka med zdravljenjem in v obdobju 6 mesecev po koncu zdravljenja ter da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaksel lahko prizadene moško plodnost.

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

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

## **Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol).**

To zdravilo vsebuje 395 mg alkohola (etanola) v 1 ml kar ustreza 39,5 % m/v. Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerki**

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 DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišana 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 DOCETAKSEL KABI samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko poveča, če dobivate zdravilo DOCETAKSEL KABI 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,
- povišana 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 katerega koli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

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

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov,
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku,
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj,
- izguba apetita (anoreksija),
- nespečnost,
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah,
- glavobol,
- spremenjeno okušanje,
- vnetje oči ali močnejše solzenje,
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže,
- težko dihanje,
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj,

- krvavitev iz nosu,
- razjede v ustih,
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- želodčne težave,
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast), v nekaterih primerih (neznana pogostnost) so bili opisani primeri trajne izgube las in dlak,
- pordelost in otekanje dlani ali podplatov, ki lahko povzroči olupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu),
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo,
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh,
- spremembe ali izostanek menstruacije,
- otekanje dlani, stopal, nog,
- utrujenost ali gripi podobni simptomi,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,
- okužba zgornjih dihal.

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

- oralna kandidoza,
- dehidracija,
- omotica,
- okvara sluha,
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip,
- srčno popuščanje,
- vnetje požiralnika,
- suha usta,
- težave ali bolečine pri požiranju,
- krvavitev,
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi),
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja (sladkorna bolezen),
- znižanje kalija, kalcija in/ali fosfata v krvi.

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

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

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

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

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

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo),
- pljučnica (okužba pljuč),
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem/kratko sapo),
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem),
- znižanje natrija in/ali magnezija v krvi (motnje ravnotežja elektrolitov).
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije.

- ne-Hodgkinov limfom (rak ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Sočasno se lahko pojavijo tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.)
- akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.)
- Sindrom lize tumorja je resno stanje, ki se kaže s spremembami preiskav krvi, npr. z zvišano koncentracijo sečne kisline, kalija in fosforja in znižano koncentracijo kalcija; posledica so lahko simptomi kot npr. napadi krčev (konvulzije), odpoved ledvic (zmanjšana količina urina ali temna barva urina) in motnje srčnega ritma. Če se vam to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- miozitis (vnetje mišic – toplota, pordelost in oteklina – ki povzroči bolečine v mišicah in njihovo šibkost).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

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

## **5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini 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 uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 6 ur na temperaturi do 25 °C; to vključuje tudi enourno infundiranje.

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

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

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI:**

- Učinkovina je brezvodni docetaksel. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje

- 20 mg docetaksela.
- Pomožne snovi so polisorbit 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

#### **Izgled zdravila DOCETAKSEL KABI in vsebina pakiranja**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

6 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in zeleno snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 1 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje 1 vialo z 1 ml koncentrata (20 mg docetaksela).

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

#### **Izdelovalec**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml**

*Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v celoti preberete ta navodila.*

### Priporočila za varno ravnanje

Docetaxel je antineoplastična učinkovina in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaxel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo aseptično odzemetite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečo ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečo, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).
- Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje:

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## Navodilo za uporabo

### DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje docetaksel

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI
3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje DOCETAKSEL KABI. Njegovo generično ime je docetaksel. Docetaksel je substanca, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksani.

Zdravnik vam je zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI**

**Zdravila DOCETAKSEL KABI ne smete dobiti:**

- če ste alergični na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila DOCETAKSEL KABI (navedeno v poglavju 6);
- če imate premajhno število belih krvnih celic;
- če imate hudo bolezen jeter.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo DOCETAKSEL KABI. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura ali okužbe.

Če imate bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, drisko, krvavitev iz danke, kri v blatu ali zvišano telesno temperaturo, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Ti simptomi so lahko prvi znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila, ki lahko povzročijo smrt. Zdravnik jih bo obravnaval nemudoma.

Če imate težave z vidom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V primeru težav z vidom, zlasti zamegljenega vida, morate takoj opraviti pregled oči in vida.

Če se pojavijo akutne težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

En dan pred uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI 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 zmanjšanje določenih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila DOCETAKSEL KABI, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejemali druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Med uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI so poročali o hudih težavah s kožo, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP):

- Med simptomi SJS/TEN so lahko mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Pojavijo se vam lahko tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.

- Med simptomi AGEP so lahko rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.

Če se vam pojavi huda kožna reakcija ali kateri koli od zgoraj navedenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Če imate težave z ledvicami ali visoko koncentracijo sečne kisline v krvi, morate o tem pred začetkom uporabe zdravila DOCETAKSEL KABI obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje alkohol. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta če jemljete katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 katero koli zdravilo.

Zdravila DOCETAKSEL KABI NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja s tem zdravilom ne smete zanositi. Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilo DOCETAKSEL KABI ne smete dojit.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom DOCETAKSEL KABI ne smete zaploditi otroka, med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja s tem zdravilom pa morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaksel lahko prizadene moško plodnost.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To zdravilo vam lahko povzroči neželene učinke, ki lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodij ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če se to zgodi, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali bolnišničnim farmacevtom.

## **Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol).**

To zdravilo vsebuje 1,58 g alkohola (etanola) v 4 ml kar ustreza 39,5 % m/v. Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerki**

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 DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišana 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 DOCETAKSEL KABI samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko poveča, če dobivate zdravilo DOCETAKSEL KABI 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,
- povišana 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 katerega koli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov,
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku,
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj,
- izguba apetita (anoreksija),
- nespečnost,
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah,
- glavobol,
- spremenjeno okušanje,
- vnetje oči ali močnejše solzenje,
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže,
- težko dihanje,
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj,
- krvavitev iz nosu,

- razjede v ustih,
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- želodčne težave,
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast), v nekaterih primerih (neznana pogostnost) so bili opisani primeri trajne izgube las in dlak,
- pordelost in otekanje dlani ali podplatov, ki lahko povzroči olupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu),
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo,
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh,
- spremembe ali izostanek menstruacije,
- otekanje dlani, stopal, nog,
- utrujenost ali gripi podobni simptomi,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,
- okužba zgornjih dihal

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oralna kandidoza,
- dehidracija,
- omotica,
- okvara sluha,
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip,
- srčno popuščanje,
- vnetje požiralnika,
- suha usta,
- težave ali bolečine pri požiranju,
- krvavitev,
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi),
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja (sladkorna bolezen),
- znižanje kalija, kalcija in/ali fosfata v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omedlevica,
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja,
- krvni strdki.

**Redko** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, ki je lahko smrtno (pogostnost ni znana) predrtje črevesa.
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo),
- pljučnica (okužba pljuč),
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem/kratko sapo),
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem),
- znižanje natrija in/ali magnezija v krvi (motnje ravnotežja elektrolitov).
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije.
- ne-Hodgkinov limfom (rak, ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Sočasno se lahko pojavijo tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.)
- akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.)
- Sindrom lize tumorja je resno stanje, ki se kaže s spremembami preiskav krvi, npr. z zvišano koncentracijo sečne kisline, kalija in fosforja in znižano koncentracijo kalcija; posledica so lahko simptomi kot npr. napadi krčev (konvulzije), odpoved ledvic (zmanjšana količina urina ali temna barva urina) in motnje srčnega ritma. Če se vam to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- miozitis (vnetje mišic – toplota, pordelost in oteklini – ki povzroči bolečine v mišicah in njihovo šibkost).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini 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 uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 6 ur na temperaturi do 25 °C; to vključuje tudi enurno infundiranje.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI:**

- Učinkovina je brezvodni docetaksel. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela.
- Pomožne snovi so polisorbit 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in brezvodna citronska

kislina (za uravnavanje pH).

**Izgled zdravila DOCETAKSEL KABI in vsebina pakiranja**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

6 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in modro snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 4 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje 1 vialo s 4 ml koncentrata (80 mg docetaksela).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1,

61352 Bad Homburg v.d. Höhe

Nemčija

**Izdelovalec**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg

Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml**

*Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v celoti preberete ta navodila.*

### Priporočila za varno ravnanje

Docetaxel je antineoplastična učinkovina in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaxel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo aseptično odvezemite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečo ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečo, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).
- Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje:

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## Navodilo za uporabo

### DOCETAKSEL KABI 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 s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI
3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje DOCETAKSEL KABI. Njegovo generično ime je docetaksel. Docetaksel je substanca, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksani.

Zdravnik vam je zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI**

**Zdravila DOCETAKSEL KABI ne smete dobiti:**

- če ste alergični na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila DOCETAKSEL KABI (navedeno v poglavju 6);
- če imate premajhno število belih krvnih celic;
- če imate hudo bolezen jeter.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo DOCETAKSEL KABI. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura ali okužbe.

Če imate bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, drisko, krvavitev iz danke, kri v blatu ali zvišano telesno temperaturo, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Ti simptomi so lahko prvi znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila, ki lahko povzročijo smrt. Zdravnik jih bo obravnaval nemudoma.

Če imate težave z vidom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V primeru težav z vidom, zlasti zamegljenega vida, morate takoj opraviti pregled oči in vida.

Če se pojavijo akutne težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

En dan pred uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI 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 zmanjšanje določenih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila DOCETAKSEL KABI, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejemali druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Med uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI so poročali o hudih težavah s kožo, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP):

- Med simptomi SJS/TEN so lahko mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Pojavijo se vam lahko tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.

- Med simptomi AGEP so lahko rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.

Če se vam pojavi huda kožna reakcija ali kateri koli od zgoraj navedenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Če imate težave z ledvicami ali visoko koncentracijo sečne kisline v krvi, morate o tem pred začetkom uporabe zdravila DOCETAKSEL KABI obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje alkohol. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta če jemljete katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 katero koli zdravilo.

Zdravila DOCETAKSEL KABI NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja s tem zdravilom ne smete zanositi. Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilo DOCETAKSEL KABI ne smete dobiti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom DOCETAKSEL KABI ne smete zaploditi otroka, med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja s tem zdravilom pa morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaksel lahko prizadene moško plodnost.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To zdravilo vam lahko povzroči neželene učinke, ki lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodij ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če se to zgodi, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali bolnišničnim farmacevtom.

## **Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol).**

To zdravilo vsebuje 2,37g alkohola (etanola) v 6 ml kar ustreza 39,5 % m/v.  
Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerki**

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 DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišana 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 DOCETAKSEL KABI samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko poveča, če dobivate zdravilo DOCETAKSEL KABI 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,
- povišana 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 katerega koli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov,
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku,
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj,
- izguba apetita (anoreksija),
- nespečnost,
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah,
- glavobol,
- spremenjeno okušanje,
- vnetje oči ali močnejše solzenje,
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže,
- težko dihanje,
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj,
- krvavitev iz nosu,

- razjede v ustih,
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- želodčne težave,
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast), v nekaterih primerih (neznana pogostnost) so bili opisani primeri trajne izgube las in dlak,
- pordelost in otekanje dlani ali podplato, ki lahko povzroči olupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu),
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo,
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh,
- spremembe ali izostanek menstruacije,
- otekanje dlani, stopal, nog,
- utrujenost ali gripi podobni simptomi,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,
- okužba zgornjih dihal

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oralna kandidoza,
- dehidracija,
- omotica,
- okvara sluha,
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip,
- srčno popuščanje,
- vnetje požiralnika,
- suha usta,
- težave ali bolečine pri požiranju,
- krvavitev,
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi),
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja (sladkorna bolezen),
- znižanje kalija, kalcija in/ali fosfata v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omedlevica,
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja,
- krvni strdki.
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku

**Redko** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, ki je lahko smrtno (pogostnost ni znana) predrtje črevesa.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo),
- pljučnica (okužba pljuč),
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem/kratko sapo),
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem),
- znižanje natrija in/ali magnezija v krvi (motnje ravnotežja elektrolitov).
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije.
- ne-Hodgkinov limfom (rak, ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri

- bolnikov, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Sočasno se lahko pojavijo tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.)
- akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.)
- Sindrom lize tumorja je resno stanje, ki se kaže s spremembami preiskav krvi, npr. z zvišano koncentracijo sečne kisline, kalija in fosforja in znižano koncentracijo kalcija; posledica so lahko simptomi kot npr. napadi krčev (konvulzije), odpoved ledvic (zmanjšana količina urina ali temna barva urina) in motnje srčnega ritma. Če se vam to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- miozitis (vnetje mišic – toplota, pordelost in oteklina – ki povzroči bolečine v mišicah in njihovo šibkost).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini 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 uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 6 ur na temperaturi do 25 °C; to vključuje tudi enurno infundiranje.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI:**

- Učinkovina je brezvodni docetaksel. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela.

- Pomožne snovi so polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**Izgled zdravila DOCETAKSEL KABI in vsebina pakiranja**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do bledorumeni raztopina.

6 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in rdečo snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 6 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje 1 vialo s 6 ml koncentrata (120 mg docetaksela).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

**Izdelovalec**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml**

*Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v celoti preberete ta navodila.*

### Priporočila za varno ravnanje

Docetaxel je antineoplastična učinkovina in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaxel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo aseptično odvezemite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečo ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečo, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).
- Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje:

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## Navodilo za uporabo

### **DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje** docetaksel

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI
3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje DOCETAKSEL KABI. Njegovo generično ime je docetaksel. Docetaksel je substanca, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksani.

Zdravnik vam je zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI**

**Zdravila DOCETAKSEL KABI ne smete dobiti:**

- če ste alergični na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila DOCETAKSEL KABI (navedeno v poglavju 6);
- če imate premajhno število belih krvnih celic;
- če imate hudo bolezen jeter.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo DOCETAKSEL KABI. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura ali okužbe.

Če imate bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, drisko, krvavitev iz danke, kri v blatu ali zvišano telesno temperaturo, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Ti simptomi so lahko prvi znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila, ki lahko povzročijo smrt. Zdravnik jih bo obravnaval nemudoma.

Če imate težave z vidom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V primeru težav z vidom, zlasti zamegljenega vida, morate takoj opraviti pregled oči in vida.

Če se pojavijo akutne težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

En dan pred uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI 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 zmanjšanje določenih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila DOCETAKSEL KABI, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejemali druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Med uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI so poročali o hudih težavah s kožo, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP):

- Med simptomi SJS/TEN so lahko mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Pojavijo se vam lahko tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.

- Med simptomi AGEP so lahko rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.

Če se vam pojavi huda kožna reakcija ali kateri koli od zgoraj navedenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Če imate težave z ledvicami ali visoko koncentracijo sečne kisline v krvi, morate o tem pred začetkom uporabe zdravila DOCETAKSEL KABI obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje alkohol. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imate epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta če jemljete katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 katero koli zdravilo.

Zdravila DOCETAKSEL KABI NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja s tem zdravilom ne smete zanositi. Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilo DOCETAKSEL KABI ne smete dojeti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom DOCETAKSEL KABI ne smete zaploditi otroka, med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja s tem zdravilom pa morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaksel lahko prizadene moško plodnost.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To zdravilo vam lahko povzroči neželene učinke, ki lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodij ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če se to zgodi, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali bolnišničnim farmacevtom.

## **Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol).**

To zdravilo vsebuje 3,16 g alkohola (etanola) v 8 ml kar ustreza 39,5 % m/v. Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerki**

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 DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišana 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 DOCETAKSEL KABI samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko poveča, če dobivate zdravilo DOCETAKSEL KABI 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,
- povišana 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 katerega koli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov,
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku,
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj,
- izguba apetita (anoreksija),
- nespečnost,
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah,
- glavobol,
- spremenjeno okušanje,
- vnetje oči ali močnejše solzenje,
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže,
- težko dihanje,
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj,
- krvavitev iz nosu,

- razjede v ustih,
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- želodčne težave,
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast), v nekaterih primerih (neznana pogostnost) so bili opisani primeri trajne izgube las in dlak,
- pordelost in otekanje dlani ali podplatov, ki lahko povzroči olupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu),
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo,
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh,
- spremembe ali izostanek menstruacije,
- otekanje dlani, stopal, nog,
- utrujenost ali gripi podobni simptomi,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,
- okužba zgornjih dihal

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oralna kandidoza,
- dehidracija,
- omotica,
- okvara sluha,
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip,
- srčno popuščanje,
- vnetje požiralnika,
- suha usta,
- težave ali bolečine pri požiranju,
- krvavitev,
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi),
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja (sladkorna bolezen),
- znižanje kalija, kalcija in/ali fosfata v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omedlevica,
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja,
- krvni strdki.
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Redko** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, ki je lahko smrtno (pogostnost ni znana) predrtje črevesa.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo),
- pljučnica (okužba pljuč),
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem/kratko sapo),
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem),
- znižanje natrija in/ali magnezija v krvi (motnje ravnotežja elektrolitov).
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije.
- ne-Hodgkinov limfom (rak, ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri

- bolnikov, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Sočasno se lahko pojavijo tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.)
- akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.)
- Sindrom lize tumorja je resno stanje, ki se kaže s spremembami preiskav krvi, npr. z zvišano koncentracijo sečne kisline, kalija in fosforja in znižano koncentracijo kalcija; posledica so lahko simptomi kot npr. napadi krčev (konvulzije), odpoved ledvic (zmanjšana količina urina ali temna barva urina) in motnje srčnega ritma. Če se vam to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- miozitis (vnetje mišic – toplota, pordelost in oteklina – ki povzroči bolečine v mišicah in njihovo šibkost).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini 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 uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 6 ur na temperaturi do 25 °C; to vključuje tudi enurno infundiranje.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI:**

- Učinkovina je brezvodni docetaksel. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela.

- Pomožne snovi so polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**Izgled zdravila DOCETAKSEL KABI in vsebina pakiranja**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

10 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in rumeno snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 8 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje 1 vialo z 8 ml koncentrata (160 mg docetaksela).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

**Izdelovalec**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml**

*Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v celoti preberete ta navodila.*

### Priporočila za varno ravnanje

Docetaxsel je antineoplastična učinkovina in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaxsel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo aseptično odvezemite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečo ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečo, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).
- Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje:

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## Navodilo za uporabo

### DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje docetaksel

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI
3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo DOCETAKSEL KABI in za kaj ga uporabljamo**

To zdravilo se imenuje DOCETAKSEL KABI. Njegovo generično ime je docetaksel. Docetaksel je substanca, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksani.

Zdravnik vam je zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.
- Za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.
- Za zdravljenje pljučnega raka se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.
- Za zdravljenje raka prostate se zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.
- Za zdravljenje metastatskega raka želodca se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.
- Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo DOCETAKSEL KABI uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo DOCETAKSEL KABI**

**Zdravila DOCETAKSEL KABI ne smete dobiti:**

- če ste alergični na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila DOCETAKSEL KABI (navedeno v poglavju 6);
- če imate premajhno število belih krvnih celic;
- če imate hudo bolezen jeter.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred vsako uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI boste opravili preiskave krvi za ugotovitev, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo DOCETAKSEL KABI. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana telesna temperatura ali okužbe.

Če imate bolečine v trebuhu, občutljiv trebuh, drisko, krvavitev iz danke, kri v blatu ali zvišano telesno temperaturo, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Ti simptomi so lahko prvi znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila, ki lahko povzročijo smrt. Zdravnik jih bo obravnaval nemudoma.

Če imate težave z vidom, morate to povedati zdravniku, bolnišničnemu farmacevtu ali medicinski sestri. V primeru težav z vidom, zlasti zamegljenega vida, morate takoj opraviti pregled oči in vida.

Če se pojavijo akutne težave s pljuči ali pride do poslabšanja simptomov (povišana telesna temperatura, težko dihanje/kratka sapa ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

En dan pred uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI 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 zmanjšanje določenih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo po infuziji zdravila DOCETAKSEL KABI, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejemali druga zdravila za ohranjanje števila krvnih celic.

Med uporabo zdravila DOCETAKSEL KABI so poročali o hudih težavah s kožo, kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP):

- Med simptomi SJS/TEN so lahko mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Pojavijo se vam lahko tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.

- Med simptomi AGEP so lahko rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.

Če se vam pojavi huda kožna reakcija ali kateri koli od zgoraj navedenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Če imate težave z ledvicami ali visoko koncentracijo sečne kisline v krvi, morate o tem pred začetkom uporabe zdravila DOCETAKSEL KABI obvestiti zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro.

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje alkohol. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če ste odvisni od alkohola, imete epilepsijo ali okvaro jeter. Glejte tudi poglavje "Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol)" spodaj.

## **Druga zdravila in zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta če jemljete katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo DOCETAKSEL KABI 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 katero koli zdravilo.

Zdravila DOCETAKSEL KABI NE smete dobiti, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik ne odredi drugače.

Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja s tem zdravilom ne smete zanositi. Med zdravljenjem in 2 meseca po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, ker zdravilo DOCETAKSEL KABI lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Če med zdravljenjem zanosite, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilo DOCETAKSEL KABI ne smete dojeti.

Če ste moški, ki se zdravi z zdravilom DOCETAKSEL KABI ne smete zaploditi otroka, med zdravljenjem in 4 mesece po koncu zdravljenja s tem zdravilom pa morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja poiščete nasvet glede ohranitve sperme, ker docetaksel lahko prizadene moško plodnost.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Količina alkohola v tem zdravilu lahko zmanjša vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. To zdravilo vam lahko povzroči neželene učinke, ki lahko poslabšajo sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodij ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki). Če se to zgodi, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, medicinsko sestro ali bolnišničnim farmacevtom.

## **Zdravilo DOCETAKSEL KABI vsebuje etanol (alkohol).**

To zdravilo vsebuje 3,55 g alkohola (etanola) v 9 ml kar ustreza 39,5 % m/v.  
Količina v 9 ml zdravila ustreza 88,9 ml piva in 35,6 ml vina.

Alkohol v tem zdravilu bo verjetno vplival na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju. Lahko tudi poslabša njihovo sposobnost koncentracije in sodelovanja pri telesnih dejavnostih.

Če imate epilepsijo ali težave z jetri, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste zasvojeni z alkoholom, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako uporabljati zdravilo DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

### **Običajni odmerki**

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 DOCETAKSEL KABI 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 DOCETAKSEL KABI. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali povišana 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 DOCETAKSEL KABI samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, alopecija, slabost, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko poveča, če dobivate zdravilo DOCETAKSEL KABI 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,
- povišana 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 katerega koli od teh učinkov.

Med infuzijami zdravila DOCETAKSEL KABI se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki in pogostnost se lahko razlikuje glede na kombinacijo zdravil, ki so uporabljena:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov,
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku,
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj,
- izguba apetita (anoreksija),
- nespečnost,
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah,
- glavobol,
- spremenjeno okušanje,
- vnetje oči ali močnejše solzenje,
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže,
- težko dihanje,
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj,
- krvavitev iz nosu,

- razjede v ustih,
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- želodčne težave,
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast), v nekaterih primerih (neznana pogostnost) so bili opisani primeri trajne izgube las in dlak,
- pordelost in otekanje dlani ali podplatov, ki lahko povzroči olupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu),
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo,
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh,
- spremembe ali izostanek menstruacije,
- otekanje dlani, stopal, nog,
- utrujenost ali gripi podobni simptomi,
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase,
- okužba zgornjih dihal

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- oralna kandidoza,
- dehidracija,
- omotica,
- okvara sluha,
- znižanje krvnega tlaka, nereden ali hiter srčni utrip,
- srčno popuščanje,
- vnetje požiralnika,
- suha usta,
- težave ali bolečine pri požiranju,
- krvavitev,
- zvečanje jetrnih encimov (zato so potrebne redne preiskave krvi),
- zvišanje koncentracije krvnega sladkorja (sladkorna bolezen),
- znižanje kalija, kalcija in/ali fosfata v krvi.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omedlevica,
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja,
- krvni strdki.
- akutna mieloična levkemija in mielodisplastični sindrom (vrsti krvnega raka) se lahko pojavita pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.

**Redko** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, ki je lahko smrtno (pogostnost ni znana) predrtje črevesa.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo),
- pljučnica (okužba pljuč),
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih s težkim dihanjem/kratko sapo),
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem),
- znižanje natrija in/ali magnezija v krvi (motnje ravnotežja elektrolitov).
- prekatne motnje srčnega ritma ali prekatna tahikardija (ki se kaže z nerednim in/ali hitrim bitjem srca, zelo težkim dihanjem, omotico in/ali omedlevico). Nekateri od teh simptomov so lahko resni. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- reakcije na mestu injiciranja na mestu predhodne reakcije.
- ne-Hodgkinov limfom (rak, ki napade imunski sistem) in druge vrste raka se lahko pojavijo pri

- bolnikov, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji z nekaterimi drugimi zdravili proti raku.
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (mehurji, lupljenje ali krvavitev na katerem koli predelu kože (tudi na ustnicah, očeh, v ustih, nosu, na spolovilih, dlaneh in stopalih), z izpuščajem ali brez njega. Sočasno se lahko pojavijo tudi gripi podobni simptomi, na primer zvišana telesna temperatura, mrzlica ali boleče mišice.)
- akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (rdeč, luskast razprostranjen izpuščaj z bulicami pod oteklo kožo (tudi v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah) in mehurji, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.)
- Sindrom lize tumorja je resno stanje, ki se kaže s spremembami preiskav krvi, npr. z zvišano koncentracijo sečne kisline, kalija in fosforja in znižano koncentracijo kalcija; posledica so lahko simptomi kot npr. napadi krčev (konvulzije), odpoved ledvic (zmanjšana količina urina ali temna barva urina) in motnje srčnega ritma. Če se vam to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- miozitis (vnetje mišic – toplota, pordelost in oteklina – ki povzroči bolečine v mišicah in njihovo šibkost).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, bolnišničnim farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila DOCETAKSEL KABI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini 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 uporabite takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravilo uporabite takoj potem, ko je dodano v infuzijsko vrečo. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 6 ur na temperaturi do 25 °C; to vključuje tudi enurno infundiranje.

Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI:**

- Učinkovina je brezvodni docetaksel. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela.

- Pomožne snovi so polisorbat 80, brezvodni etanol (glejte poglavje 2) in brezvodna citronska kislina (za uravnavanje pH).

**Izgled zdravila DOCETAKSEL KABI in vsebina pakiranja**

Zdravilo DOCETAKSEL KABI koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina.

10 ml viala iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in oranžno snemno (flip-off) aluminijasto prekrivno zaporko, ki vsebuje 9 ml koncentrata.

Ena škatla vsebuje 1 vialo z 9 ml koncentrata (180 mg docetaksela).

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemčija

**Izdelovalec**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemčija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA UPORABO GLEDE PRIPRAVE KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE ZDRAVILA DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml**

*Pomembno je, da pred pripravo raztopine za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v celoti preberete ta navodila.*

### Priporočila za varno ravnanje

Docetaksel je antineoplastična učinkovina in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem z njim in med pripravo njegovih raztopin potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila DOCETAKSEL KABI v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo nemudoma in temeljito umijte z vodo.

### Priprava za intravensko uporabo

#### Priprava raztopine za infundiranje

**NE UPORABLJAJTE drugih zdravil, ki vsebujejo docetaksel z 2 vialama (koncentrat in vehikel) s tem zdravilom (zdravilo DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Zdravilo DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 7 ml koncentrata docetaksela za raztopino.
- S kalibrirano brizgo aseptično odzemetite potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Če je potreben odmerek večji od 190 mg docetaksela, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija v raztopini za infundiranje ne preseže 0,74 mg docetaksela/ml.
- Infuzijsko vrečo ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih in raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika. Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečo, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25 °C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).
- Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

### Odlaganje:

Vse materiale, uporabljene pri razredčenju in dajanju zdravila, je treba odstraniti skladno s standardnimi postopki. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.