

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela v obliki brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsak ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 395 mg brezvodnega etanola.

Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 395 mg brezvodnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bledorumena do rjavkasto rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

### Rak prostate

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

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

Zdravilo Docetaxel Mylan je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za induksijsko 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).

### Priporočeno odmerjanje

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

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

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 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne v 6 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

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

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

infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba. V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 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 docetaksel 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

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).

#### 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 enourne 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 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije 1. dan, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup>.

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

periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oz. s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Adjuvantna terapija raka dojke

Primarna profilaktična uporaba G-CSF je priporočena pri bolnikih, ki dobivajo docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid (TAC) adjuvantno terapijo pri raku dojke. Pri bolnicah, pri katerih se je razvila febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba je treba odmerek docetaksela zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup> v vseh naslednjih ciklikih zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaciji s cisplatinom

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

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

<b>Toksičen učinek</b>	<b>Prilagoditev odmerka</b>
driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
stomatitis/mukozitis 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

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

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

### Posebne skupine bolnikov

#### Bolniki z okvaro jeter

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

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

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

#### Pediatrična populacija

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

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

#### Starejši bolniki

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

### Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so ugotavljali po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili intenzivno zdravljeni. Vsem bolnikom, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno

sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti, šele ko se število nevtrofilcev znova zveča na vrednost  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

### Preobčutljivostne reakcije

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

### Kožne reakcije

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

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve,

vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužb, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

### Bolniki z okvaro ledvic

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

### Živčevje

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

### Kardiotoksičnost

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

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

### Očesne bolezni

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

### Drugo

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

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

### Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

#### Komplicirana nevtropenija

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



### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

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

### Levkemija

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

### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

### Starejši bolniki

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

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

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

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

### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 50 vol % etanola (alkohola), to je 395 mg na vialo, kar ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko zmanjša vozniške sposobnosti in sposobnosti upravljanja z orodji in s stroji.

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

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

inhibirajo); mednje spadajo npr. ciklosporin, ketokonazol in eritromicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost izrazitega medsebojnega delovanja.

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

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

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

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

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

##### Nosečnost

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

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

##### Dojenje

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

##### Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

##### Plodnost

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

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

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

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

#### 4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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

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

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.-4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev 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 fazi III. klinične študije pri bolnicah z rakom dojke z neuspelim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opazili naslednje neželene učinke:

## Bolezni imunskega sistema

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

## Bolezni živčevja

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

## Bolezni kože in podkožja

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

## Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4): 5,7 %; vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4:4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), dizgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4:0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
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 mišičnoskeletnega 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, ne kardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 5 %), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 4 %), S3/4 zvišanje AST (< 3 %), S3/4 zvišanje ALT (< 2 %)	

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Redki: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

*Bolezni živčevja*

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetaxelom kot monoterapijo v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> pojavili nevrotoksični učinki. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

*Bolezni kože in podkožja*

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

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

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

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

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

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4):7,8 %		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			hipotenzija

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
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 mišičnoskeletnega 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		S 3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 2,5 %) S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 2,5 %)	S3/4 zvišanje AST (< 1 %), S3/4 zvišanje ALT (< 1 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S 3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)		

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (2,1 %), S3/4 zvišanje ALT (< 1,3 %)	S3/4 zvišanje AST (0,5 %), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 0,3 %)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaji, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgijske bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	



<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

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

*Srčne bolezni*

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4): < 1 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Bolezni kože in podkožja	roka/noga sindrom (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	Dermatitis; eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %)	letargija, bolečine
Preiskave		Zmanjšanje telesne mase, S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (9 %)

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

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

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

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (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 adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805)

#### *Bolezni živčevja*

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

#### *Srčne bolezni*

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

V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Ena bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije.

#### *Bolezni kože in podkožja*

V študiji TAX316 je alopecija trajala še naprej v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 96 mesecev) so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (3,9 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,2 %), ki so prejemale FAC.

V študiji GEICAM 9805 je alopecija trajala v obdobje spremljanja (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev); njeno nadaljnjo prisotnost so zabeležili pri 49 bolnicah (9,2 %) v kraku TAC in pri 35 bolnicah (6,7 %) v kraku FAC. Alopecija, povezana z raziskovanim zdravilom, je nastala ali se je poslabšala med obdobjem spremljanja pri 42 bolnicah (7,9 %) v kraku TAC in pri 30 bolnicah (5,8 %) v kraku FAC.

#### *Motnje reprodukcije in bolezni dojke*

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

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

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

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

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

### *Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

Po 10 letih spremljanja v študiji TAX316 so akutno levkemijo zabeležili pri 4 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Mielodisplastični sindrom so zabeležili pri 2 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 1 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Po 10 letih spremljanja v študiji GEICAM 9805 se je akutna levkemija pojavila pri 1 od 532 (0,2 %) bolnic v kraku TAC. Med bolnicami v kraku FAC niso zabeležili nobenega primera. Ne v eni ne v drugi terapevtski skupini niso odkrili nobenega primera mielodisplastičnega sindroma.

### *Nevtropenični zapleti*

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

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

	<b>Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)</b>
Nevtropenija (4.stopnje)	104 (97,3)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,20)	23 (5,5)
Nevropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevropenična okužba (3.-4. stopnja)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (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 %), ekxfoliacija kože (S3/4: 0 %)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	dizgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)	vrtočlavlava	
Očesne bolezni		zvečano solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		venske motnje (S3/4: 0,6 %)	

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), driska (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtost, 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 %)	pruritičen izpuščaj, suha koža, eksfoliacija kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (S3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), retenca tekočine, edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne in maligne 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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
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 mišičnoskeletnega 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)*

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

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

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

##### *Bolezni imunskega sistema*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

##### *Bolezni živčevja*

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

##### *Očesne bolezni*

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

Opisani so bili redki primeri miokardnega infarkta.

#### *Žilne bolezni*

Opisani so bili redki primeri venskih tromboembolij.

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

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

#### *Bolezni prebavil*

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

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

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

#### *Bolezni kože in podkožja*

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

#### *Bolezni sečil*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

#### *Presnovne in prehranske motnje*

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Obstaja nekaj poročil o prevelikem odmerjanju. Za preveliko odmerjanje docetaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika pridržati v specializirani enoti in natančno spremljati njegove vitalne funkcije. Pri prevelikih odmerkkih je mogoče pričakovati eksacerbacijo neželenih učinkov. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so supresija kostnega mozga,

periferni nevrotoksični učinki in mukozitis. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, kot je potrebno.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

*In vitro* je ugotovljeno, da docetaksel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in ima dolg čas zadrževanja v celicah. Poleg tega je ugotovljeno, da je docetaksel aktiven na nekaterih, ne pa na vseh celičnih linijah s 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 v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1-3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<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 GCSF.

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 bolnic	število bolnic	preživetje brez bolezni			celotno preživetje		
		razmerje tveganj	95 % IZ	p =	razmerje tveganj*	95 % IZ	p =
<b>št. pozitivnih bezgavk</b>							
celotno	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,020
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 za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejetje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejetje zdravila docetaksel 75 mg/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 ciklusov. Zdravilo docetaksel je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljena v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Opravljena je bila ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah presežlo 5 let (mediano spremljanje: 77 mesecev). Posodobljena analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem (mediani čas spremljanja: 10 let in 5 mesecev) spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek

DFS ali so se predhodno izgubile spremljanju). Preživetje brez bolezni (DFS- Disease-free survival) je bilo primarni, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

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

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo tudi celokupno preživetje v kraku TAC daljše: tveganje za smrt je bilo med prejemnicami TAC za 24 % manjše kot med prejemnicami FAC (razmerje ogroženosti = 0,76, 95 % IZ 0,46-1,26,  $p = 0,29$ ). Toda porazdelitev celokupnega preživetja se med obema skupinama ni značilno razlikovala.

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

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

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

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih v primarni analizi (po mediano 77 mesecih spremljanja) (glejte spodnjo preglednico):

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

Podskupina bolnic	Število bolnic v skupini 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	479	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	0,4-1
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)	
<b>Podskupine</b>	(n=539)	(n=521)	(95 % IZ)	<b>vrednost p</b>
Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo <sup>a</sup>				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
DA	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid

IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *Docetaksel 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 6 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 %).

### Docetaxel v kombinaciji z doksorubicinom

Opravljen je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 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.

### Docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom

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

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

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

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

<sup>2</sup>ocenjeno mediano preživetje

### *Docetaxel v kombinaciji s kapecitabinom*

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

### *Nedrobnocelični pljučni rak*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v III. fazi randomizirane multicentrične študije. 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 mitoksantronovim kontrolnim krakom zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnim krakom je povzeta v spodnji tabeli:

Končna točka	docetaksel vsake 3 tedne	docetaksel vsak teden	mitoksantron vsake 3 tedne
število bolnikov	335	334	337
mediana preživetja (meseči)	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	--



Končna točka	docetaksel vsake 3 tedne	docetaksel vsak teden	mitoksantron vsake 3 tedne
število bolnikov odzivnost na PSA** (%)	291 45,4	282 47,9	300 31,7
95 % IZ	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-vrednost*	0,0005	< 0,0001	--
število bolnikov odzivnost na bolečino (%)	153 34,6	154 31,2	157 21,7
95 % IZ	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-vrednost*	0,0107	0,0798	--
število bolnikov odzivnost tumorja (%)	141 12,1	134 8,2	137 6,6
95 % IZ	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p- vrednost*	0,1112	0,5853	--

† Stratificiran log-rang test

\*Prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

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

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

#### Adenokarcinom želodca

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

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

končna točka	TCF n = 221	CF n = 224
mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
razmerje tveganja (95 % IZ) *vrednost p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-letna ocena (%)	18,4	8,8
razmerje tveganja (95 % IZ) *vrednost p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	

končna točka	TCF n = 221	CF n = 224
celotni delež odziva (popolni odziv + delni odziv) (%)	36,7	25,4
*vrednost p	0,0106	
napredujoča bolezen kot najboljši celotni odziv (%)	16,7	25,9

\*nestratificirani log-rang test

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

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

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

### Rak glave in vratu

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

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

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

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

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

\*\*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 podleštvicama 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 docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO randomizirali v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno točko preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z

docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

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

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

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

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7  $\mu$ g/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h. $\mu$ g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

### Izločanje

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

### Posebne populacije

#### *Starost in spol*

Farmakokinetične analize docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela.

#### *Okvara jeter*

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

#### *Zastajanje tekočine*

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

### Kombinirano zdravljenje

#### *Doksorubicin*

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

### *Kapecitabin*

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno ni odkrila, da bi kapecitabin vplival na farmakokinetiko docetaksela ( $C_{max}$  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 mutagen v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 in vitro ter v mikronukleusnem testu pri miših in vivo. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO/HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol  
polisorb 80  
citronska kislina (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

12 mesecev

#### Viala po odprtju

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

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

Z mikrobiološkega stališča mora biti 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 ne-PVC infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).

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

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

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

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

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

6 ml viala iz prozornega stekla tipa I z bromobutilno gumijasto zaporko in aluminijastim pečatom in plastično dvizžno zaporko z 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Škatla vsebuje 1 vialo ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravilo Docetaxel Mylan v stik s sluznicami, jih je treba takoj in temeljito umiti z vodo.

#### Priprava za intravensko aplikacijo

##### *Priprava raztopine za infundiranje*

Za zahtevan odmerek za bolnika je lahko potrebna več kot ena viala.

Glede na zahtevan odmerek za bolnika, izražen v mg, aseptično odzemi potreben volumen koncentrata za raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml docetaksela z graduirano brizgo z iglo iglo 21G iz ustreznega števila vial. Na primer, za odmerek 140 mg docetaksela je potrebno 7 ml koncentrata za raztopino za infundiranje z docetakselom.

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

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

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

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

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

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

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

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

EU/1/11/748/001 - 1 viala  
EU/1/11/748/002 - 5 vial

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 31. januar 2012

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

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



## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela v obliki brezvodnega docetaksela.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsak ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 395 mg brezvodnega etanola.

Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 1,58 g brezvodnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bledorumena do rjavkasto rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

### Rak prostate

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

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

Zdravilo Docetaxel Mylan je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za induksijsko 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, izkušena na področju onkološke kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

### Priporočeno odmerjanje

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

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

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 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne v 6 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

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

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

infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba. V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 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

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).

#### 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 enourne 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 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije 1. dan, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

Docetaxsel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup>.

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

periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oz. s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Adjuvantna terapija raka dojke

Primarna profilaktična uporaba G-CSF je priporočena pri bolnikih, ki dobivajo docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid (TAC) adjuvantno terapijo pri raku dojke. Pri bolnicah, pri katerih se je razvila febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba je treba odmerek docetaksela zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup> v vseh naslednjih ciklikih zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaciji s cisplatinom

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

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

<b>Toksičen učinek</b>	<b>Prilagoditev odmerka</b>
driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
stomatitis/mukozitis 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

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

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

#### Posebne skupine bolnikov

##### Bolniki z okvaro jeter

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

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

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

##### Pediatrična populacija

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

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

##### Starejši bolniki

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

## Hematologija

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

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

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

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

## Preobčutljivostne reakcije

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

## Kožne reakcije

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

## Zastajanje tekočine

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

## Bolezni dihal

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

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

## Bolniki z okvaro jeter

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

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

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

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

## Bolniki z okvaro ledvic

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

## Živčevje

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

## Kardiotoksičnost

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

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

## Očesne bolezni

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

## Drugo

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

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

## Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

### Komplicirana nevtropenija

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

### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

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

### Levkemija

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

### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

### Starejši bolniki

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

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

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

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

### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 50 vol % etanola (alkohola), to je 1,58 g na vialo, kar ustreza 40 ml piva ali 17 ml vina na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice, doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z jetrnimi obolenji ali epileksijo.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.



Vsebnost alkohola v zdravilu lahko zmanjša vozniške sposobnosti in sposobnosti upravljanja z orodji in s stroji.

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

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

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

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

Docetaksel je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, a medsebojno delovanje z učinkovinami, močno vezanimi na beljakovine – npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, 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 Podnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

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

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

##### Dojenje

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

## Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

## Plodnost

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

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

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

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

### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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

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

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.-4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev 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 kombinacijskih krakih s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov

(40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

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

Z docetakselom so pogosto opazili naslednje neželene učinke:

#### Bolezni imunskega sistema

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

#### Bolezni živčevja

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

#### Bolezni kože in podkožja

Pojavljale so se reverzibilne, praviloma blage do zmerne kožne reakcije. Za te reakcije je bil značilen izpuščaj, vključno z lokaliziranimi erupcijami, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim roka/noga sindromom), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Erupcije so se ponavadi pojavile v enem tednu po infuziji 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 zdravljenja z zdravilom Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> pri raku dojke

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4): 5,7 %; vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4:4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
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: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), dizgeevzija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4:0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	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 mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 5 %), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 4 %), S3/4 zvišanje AST (< 3 %), S3/4 zvišanje ALT (< 2 %)	

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

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

Redki: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

##### *Bolezni živčevja*

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot 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 75 mg/m<sup>2</sup> pri nedrobnoceličnem pljučnem raku

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

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (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 %)	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
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 mišičnoskeletnega 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		S 3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 2,5 %) S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 2,5 %)	S3/4 zvišanje AST (< 1 %), S3/4 zvišanje ALT (< 1 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S 3/4: 0,7 %)	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (2,1 %), S3/4 zvišanje ALT (< 1,3 %)	S3/4 zvišanje AST (0,5 %), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 0,3 %)

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaji, spremembe nohtov	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgiya, bolečine v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

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

*Srčne bolezni*

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4): < 1 %
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %),
Bolezni živcev	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezije (S3/4: < 1 %)	omotica, glavobol (S3/4: < 1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: < 1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta



<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
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, S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (9 %)

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

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

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

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

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

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

#### *Bolezni živčevja*

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

#### *Srčne bolezni*

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

V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Ena bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije.

#### *Bolezni kože in podkožja*

V študiji TAX316 je alopecija trajala še naprej v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 96 mesecev) so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (3,9 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,2 %), ki so prejemale FAC.

V študiji GEICAM 9805 je alopecija trajala v obdobje spremljanja (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev); njeno nadaljnjo prisotnost so zabeležili pri 49 bolnicah (9,2 %) v kraku TAC in pri 35 bolnicah (6,7 %) v kraku FAC. Alopecija, povezana z raziskovanim zdravilom, je nastala ali se je poslabšala med obdobjem spremljanja pri 42 bolnicah (7,9 %) v kraku TAC in pri 30 bolnicah (5,8 %) v kraku FAC.

#### *Motnje reprodukcije in bolezni dojke*

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

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

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

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

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

#### *Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

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

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

#### *Nevtropenični zapleti*

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

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

	<b>Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)</b>
Nevtropenija (4.stopnje)	104 (97,3)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,20)	23 (5,5)
Nevropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevropenična okužba (3.-4. stopnja)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

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

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	dizgevizija/parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)	vrtočlavinca	
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		venske motnje (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), driska (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtost, 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 %)	pruritičen izpuščaj, suha koža, ekfoliacija kože (S3/4: 0,6 %)	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni mišičnoskeletnega 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 in maligne 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	

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni mišičnoskeletnega 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)*

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

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

#### *Bolezni imunskega sistema*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

#### *Bolezni živčevja*

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

#### *Očesne bolezni*

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

Opisani so bili redki primeri miokardnega infarkta.

#### *Žilne bolezni*

Opisani so bili redki primeri venskih tromboembolij.

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

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

#### *Bolezni prebavil*

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

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

### *Bolezni kože in podkožja*

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

### *Bolezni sečil*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

### *Presnovne in prehranske motnje*

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

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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



## Farmakodinamični učinki

*In vitro* je ugotovljeno, da docetaksel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in ima dolg čas zadrževanja v celicah. Poleg tega je ugotovljeno, da je docetaksel aktiven na nekaterih, ne pa na vseh celičnih linijah s 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 v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1-3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<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 GCSF.

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

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

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

Podatki multicentričnega, odprtega, randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila docetaksel za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejetje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejetje zdravila docetaksel 75 mg/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 je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljena v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2 % bolnic, ki so prejemale FAC.

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

Po mediano 77 mesecev 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 mesecev spremljanja je bilo tudi celokupno preživetje v kraku TAC daljše: tveganje za smrt je bilo med prejemnicami TAC za 24 % manjše kot med prejemnicami FAC (razmerje ogroženosti = 0,76, 95 % IZ 0,46-1,26, p = 0,29). Toda porazdelitev celokupnega preživetja se med obema skupinama ni značilno razlikovala.

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

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

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

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih v primarni analizi (po mediano 77 mesecih spremljanja) (glejte spodnjo preglednico):

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

Podskupina bolnic	Število bolnic v skupini 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	479	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	0,4-1
Po menopavzi	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid

IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *Docetaksel v monoterapiji*

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

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

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

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

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije 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 v kombinaciji z doksorubicinom*

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

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

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

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

#### *Docetaksel 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 ključni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja tabela:

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

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

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

<sup>2</sup> ocenjeno mediano preživetje

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

#### *Nedrobnocelični pljučni rak*

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

V študiji III. 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 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 30-60minutah, tretja pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6-10minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

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

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

#### Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v III. fazi randomizirane multicentrične študije. 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 mitoksantronomo kontrolno roko zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnim krakom je povzeta v spodnji tabeli:

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

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

\*Prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

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

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

#### Adenokarcinom želodca

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

## Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

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

\*nestratificirani log-rang test

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

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

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

### Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX323)

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentrični odprti randomizirani študiji III. faze (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup>, temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, ki jim bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ( $\geq 25$  % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije, z minimalnim intervalom 4 tednov in maksimalnim intervalom 7 tednov, so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvecionalno frakcijo (1,8 Gy-2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji,



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

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

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

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

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

\*\*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. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

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

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

\*Nekorigirani log-rang test

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

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

NP-ni podatka

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enurni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7  $\mu$ g/ml, ustrezna AUC pa 4,6 h. $\mu$ g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % vezan na plazemske beljakovine.

### Izločanje

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

### Posebne populacije

#### *Starost in spol*

Farmakokinetične analize docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela.

#### *Okvara jeter*

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

#### *Zastajanje tekočine*

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

### Kombinirano zdravljenje

#### *Doksorubicin*

V kombinaciji uporabljeni docetaksel ne vpliva ne na očistek doksorubicina ne na koncentracijo

doksorubicinola (presnovka doksorubicina) v plazmi. Docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega.

#### *Kapecitabin*

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno ni odkrila, da bi kapecitabin vplival na farmakokinetiko docetaksela ( $C_{max}$  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 mutagen v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu pri miših *in vivo*. Ni pa izzval mutagenosti v Amesovem testu ali preskusu genske mutacije CHO HGPRT. Ti izsledki se skladajo s farmakološkim delovanjem docetaksela.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol  
polisorbata 80  
citronska kislina (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

12 mesecev

#### Viala po odprtju

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

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

Z mikrobiološkega stališča mora biti 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 ne-PVC infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).

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

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

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

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

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

10 ml viala iz prozornega stekla tipa I z bromobutilno gumijasto zaporko in aluminijevo aluminijastim pečatom ter plastično dvizno zaporko s 4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Škatla vsebuje 1 vialo ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravilo Docetaxel Mylan v stik s sluznicami, jih je treba takoj in temeljito umiti z vodo.

#### Priprava za intravensko aplikacijo

##### *Priprava raztopine za infundiranje*

Za zahtevan odmerek za bolnika je lahko potrebna več kot ena viala.

Glede na zahtevan odmerek za bolnika, izražen v mg, aseptično odvzemite potreben volumen koncentrata za raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml docetaksela z graduirano brizgo z iglo 21 G iz ustreznega števila vial. Na primer, za odmerek 140 mg docetaksela je potrebno 7 ml koncentrata za raztopino za infundiranje z docetakselom.

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

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

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

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

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

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

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

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

EU/1/11/748/003 - 1 viala  
EU/1/11/748/004 - 5 vial

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 31. januar 2012

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

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

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela v obliki brezvodnega docetaksela.

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 200 mg docetaksela.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsak ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 395 mg brezvodnega etanola.

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 3,95 g brezvodnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Koncentrat je bledorumena do rjavkasto rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

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

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

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

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

### Rak prostate

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

### Adenokarcinom želodca

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

### Rak glave in vratu

Zdravilo Docetaxel Mylan je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za induksijsko 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).

### Priporočeno odmerjanje

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

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

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 mg/m<sup>2</sup>, apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne v 6 ciklih (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

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

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



infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba. V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 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

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).

#### 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 enourne 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 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije 1. dan, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

#### Prilaganje odmerka med zdravljenjem

##### Splošno

Docetaxsel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup>.

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

periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oz. s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Adjuvantna terapija raka dojke

Primarna profilaktična uporaba G-CSF je priporočena pri bolnikih, ki dobivajo docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid (TAC) adjuvantno terapijo pri raku dojke. Pri bolnicah, pri katerih se je razvila febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba je treba odmerek docetaksela zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup> v vseh naslednjih ciklikih zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaciji s cisplatinom

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

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

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

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

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

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

<b>Toksičen učinek</b>	<b>Prilagoditev odmerka</b>
driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
stomatitis/mukozitis 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

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

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

### Posebne skupine bolnikov

#### Bolniki z okvaro jeter

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

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

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

#### Pediatrična populacija

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

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

#### Starejši bolniki

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

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

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

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

### Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so ugotavljali po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili intenzivno zdravljeni. Vsem bolnikom, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno

sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti, šele ko se število nevtrofilcev znova zveča na vrednost  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

### Preobčutljivostne reakcije

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

### Kožne reakcije

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

### Zastajanje tekočine

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

### Bolezni dihal

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

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ULN in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrti zaradi zastrupitve,

vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilne nevtropenije, okužb, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

### Bolniki z okvaro ledvic

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

### Živčevje

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

### Kardiotoksičnost

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

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

### Očesne bolezni

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

### Drugo

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

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

### Dodatna opozorila pri uporabi adjuvantne terapije raka dojke

#### Komplicirana nevtropenija

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

#### Gastrointestinalne reakcije

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

### Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

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

### Levkemija

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

### Bolnice s 4+ bezgavkami

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

### Starejši bolniki

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

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

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

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

### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje 50 vol % etanola (alkohola), to je do 3,95 g na vialo, kar ustreza 100 ml piva ali 40 ml vina na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko zmanjša voziške sposobnosti in sposobnosti upravljanja z orodji in s stroji.

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

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

V primeru kombinirane uporabe z zaviralci CYP3A4 se zaradi zmanjšane presnove lahko poveča pojavljanje neželenih učinkov docetaksela. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itraconazola, klaritromicina, indinavirja, nefazodona, nelfinavirja, ritonavirja, sakvinavirja, telitromicina ali vorikonazola) ni mogoče izogniti, je potreben natančen klinični nadzor in med zdravljenjem z močnim zaviralcem CYP3A4 je lahko primerna prilagoditev odmerka docetaksela (glejte poglavje 4.4). [V farmakokinetični študiji s 7 bolnicami je sočasna uporaba docetaksela in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola zmanjšala očistek docetaksela za 49 %.](#) Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so proučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se metabolizira s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazovali statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

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

##### Nosečnost

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

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

##### Dojenje

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

##### Kontacepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

##### Plodnost

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

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

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

## 4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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

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

Neželeni učinki so bili opisani po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.-4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Opredelitev 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 zdravi 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 fazi III. študije pri bolnicah z rakom dojke z neuspelim zdravljenjem z antraciklini (prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Z docetakselom so pogosto opazili naslednje neželene učinke:

### Bolezni imunskega sistema

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



## Bolezni živčevja

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

## Bolezni kože in podkožja

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

## Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4): 5,7 %; vključno s sepsom in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4:4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), dizgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4:0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda 2,7 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
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 mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsni (huda: 0,4 %)	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 5 %), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 4 %), S3/4 zvišanje AST (< 3 %), S3/4 zvišanje ALT (< 2 %)	

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

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

Redki: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

##### *Bolezni živčevja*

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetaxelom kot monoterapijo v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> pojavili nevrotoksični učinki. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

##### *Bolezni kože in podkožja*

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

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

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

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

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

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4): 7,8 %		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			hipotenzija

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
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 mišičnoskeletnega 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		S 3/4 zvišanje bilirubina v krvi (< 2,5 %) S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 2,5 %)	S3/4 zvišanje AST (< 1 %), S3/4 zvišanje ALT (< 1 %)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S 3/4: 0,7 %)	

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečine	
Preiskave		S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (2,1 %), S3/4 zvišanje ALT (< 1,3 %)	S3/4 zvišanje AST (0,5 %), S3/4 zvišanje alkalne fosfataze v krvi (< 0,3 %)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano z zvišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevzija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgijska bolečina v udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

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

*Srčne bolezni*

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

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

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
		oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %)	letargija, bolečine
Preiskave		Zmanjšanje telesne mase, S3/4 zvišanje bilirubina v krvi (9 %)

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

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

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) - 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 %), nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %),		

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S 3/4: < 0,1 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %),	sinkopa (S3/4: 0 %) nevrotoksičnost (S3/4: 0 %); somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S3/4: < 0,1 %)	motnja solzenja (S3/4: < 0,1 %),	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,2 %),	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %) vnetje žile (S 3/4: 0 %)	limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtje (S3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (persistentna: <3%), toksični učinki na koži (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgija (S3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	Amenoreja (S 3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 10,0 %), vročica (S3/4: NA), periferni edemi (S3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje telesne mase (S3/4: 0 %) zmanjšanje telesne mase (S3/4:0,2 %)	



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

*Bolezni živčevja*

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

*Srčne bolezni*

V študiji TAX316 se je kongestivno srčno popuščanje pojavilo 26 bolnicam v kraku s TAC in 17 bolnicam v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje

diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle.

V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Ena bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije.

*Bolezni kože in podkožja*

V študiji TAX316 je alopecija trajala še naprej v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC. Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 96 mesecev) so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (3,9 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,2 %), ki so prejemale FAC.

V študiji GEICAM 9805 je alopecija trajala v obdobje spremljanja (mediano obdobje spremljanja 10 let in 5 mesecev); njeno nadaljnjo prisotnost so zabeležili pri 49 bolnicah (9,2 %) v kraku TAC in pri 35 bolnicah (6,7 %) v kraku FAC. Alopecija, povezana z raziskovanim zdravilom, je nastala ali se je poslabšala med obdobjem spremljanja pri 42 bolnicah (7,9 %) v kraku TAC in pri 30 bolnicah (5,8 %) v kraku FAC.

*Motnje reprodukcije in bolezni dojk*

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

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

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

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

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

*Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

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

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

### *Nevtropenični zapleti*

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

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

	<b>Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)</b>
Nevtropenija (4.stopnje)	104 (97,3)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,20)	23 (5,5)
Nevropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevropenična okužba (3.-4. stopnja)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (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 %), ekxfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), zvišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

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

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

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

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

- Indukcijska kemoterapija in nato radioterapija (TAX 323)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S 3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	dizgevizija/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		venske motnje (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), driska (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtost, ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,6 %)	

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	pruritičen izpuščaj, suha koža, eksfoliacija kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Motnje reprodukcije in dojk			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), retenca tekočine, edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne in maligne 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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki</b>	<b>Pogosti neželeni učinki</b>	<b>Občasni neželeni učinki</b>
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 mišičnoskeletnega 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)*

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

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

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

##### *Bolezni imunskega sistema*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

##### *Bolezni živčevja*

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

##### *Očesne bolezni*

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

Opisani so bili redki primeri miokardnega infarkta.

### *Žilne bolezni*

Opisani so bili redki primeri venskih tromboembolij.

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

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

### *Bolezni prebavil*

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

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

### *Bolezni kože in podkožja*

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

### *Bolezni sečil*

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

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

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

### *Presnovne in prehranske motnje*

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

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### Mehanizem delovanja

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

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

#### Farmakodinamični učinki

*In vitro* je ugotovljeno, da docetaksel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaksel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in ima dolg čas zadrževanja v celicah. Poleg tega je ugotovljeno, da je docetaksel aktiven na nekaterih, ne pa na vseh celičnih linijah s 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 v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje*

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

Podatki multicentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1-3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela 75 mg/m<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 GCSF.

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

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

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

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

Podatki multicentričnega, odprtega, randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo zdravila docetaksel za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejetje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejetje zdravila docetaksel 75 mg/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 je bilo uporabljeno v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljena v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Opravljena je bila ena primarna analiza in ena posodobljena analiza. Primarna analiza je bila opravljena, ko je obdobje spremljanja pri vseh bolnicah presežlo 5 let (mediano spremljanje: 77 mesecev). Posodobljena analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem (mediani čas spremljanja: 10 let in 5 mesecev) spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so se predhodno izgubile spremljanju). Preživetje brez bolezni (DFS- Disease-free survival) je



bilo primarni, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

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

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo tudi celokupno preživetje v kraku TAC daljše: tveganje za smrt je bilo med prejemnicami TAC za 24 % manjše kot med prejemnicami FAC (razmerje ogroženosti = 0,76, 95 % IZ 0,46-1,26,  $p = 0,29$ ). Toda porazdelitev celokupnega preživetja se med obema skupinama ni značilno razlikovala.

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

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

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

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih v primarni analizi (po mediano 77 mesecih spremljanja) (glejte spodnjo preglednico):

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

Podskupina bolnic	Število bolnic v skupini 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	479	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	0,4-1
Po menopavzi	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid

IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

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

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

#### *Docetaksel v monoterapiji*

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

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

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> na 6 tednov in 6 mg/m<sup>2</sup> na 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 %).

### *Docetaxel v kombinaciji z doksorubicinom*

Opravljen je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 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.

### *Docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom*

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

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

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

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

<sup>2</sup>ocenjeno mediano preživetje

### *Docetaxel v kombinaciji s kapecitabinom*

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

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

### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

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

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

V fazi III. študije 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 30-60minutah, tretja pa na 4 tedne (VCis) vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6-10minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklusov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

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

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

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

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

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

### Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v III. fazi randomizirane multicentrične študije. 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 kontrolnim krakom zdravljenja. Končna učinkovitost docetakselovih krakov v primerjavi s kontrolnimi kraki je povzeta v spodnji tabeli:

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

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

\*Prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: prostatični specifični antigen

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

Med skupinami zdravljenja niso opazovali statističnih razlik po oceni globalnega vprašalnika o kvaliteti

življenja (»Global Quality of Life«).

### Adenokarcinom želodca

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

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

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

<b>Končna točka</b>	<b>Docetaksel + Cis + 5 FU n = 177</b>	<b>Cis + 5 FU n = 181</b>
Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (meseci) (95 % IZ)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Popravljeno razmerje tveganja (95 % IZ) *p-vrednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediano preživetje (meseci) (95 % IZ)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razmerje tveganja (95 % IZ) **p-vrednost	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
0,006		
Najboljši celotni odziv na proučevano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
0,006		

Končna točka	Docetaksel + Cis + 5 FU n = 177	Cis + 5 FU n = 181
Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (mesece) (95 % IZ)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-vrednost	0,0457	

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

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

\*\*Log-rank test

\*\*\*Hi-kvadrat test

#### Parametri kvalitete življenja

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

#### Parametri klinične koristnosti

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

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil signifikantno daljši v kraku 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 docetaksele 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. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali 3 cikluse vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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



IZ 0,56-0,90, log-rang test  $p = 0,004$ . Rezultate učinkovitosti prikazuje spodnja tabela:

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

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

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

\*Nekorigirani log-rang test

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

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

NP-ni podatka

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enurni 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  $^{14}\text{C}$ -docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urin in blato. Na račun urinskega izločanja je šlo približno 6 %, na račun fekalnega pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % radioaktivnosti v blatu se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči nespremenjenega.

## Posebne populacije

### *Starost in spol*

Farmakokinetične analize docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela.

### *Okvara jeter*

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

### *Zastajanje tekočine*

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

## Kombinirano zdravljenje

### *Dokсорubicin*

V kombinaciji uporabljeni docetaksel ne vpliva ne na očistek dokсорubicina ne na koncentracijo dokсорubicinola (presnovka dokсорubicina) v plazmi. Docetaksel, dokсорubicin 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 mutagen v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol  
polisorbat 80  
citronska kislina (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  
12 mesecev

#### Viala po odprtju

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

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

Z mikrobiološkega stališča mora biti 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 ne-PVC infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).

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

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

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

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

15 ml viala iz prozornega stekla tipa I z bromobutilno gumijasto zaporko in aluminijastim pečatom ter plastično dvižno zaporko z 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Škatla vsebuje 1 vialo ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravilo Docetaxel Mylan v stik s sluznicami, jih je treba takoj in temeljito umiti z vodo.

### Priprava za intravensko aplikacijo

#### *Priprava raztopine za infundiranje*

Za zahtevan odmerek za bolnika je lahko potrebna več kot ena viala.

Glede na zahtevan odmerek za bolnika, izražen v mg, aseptično odvzemite potreben volumen koncentrata za raztopino, ki vsebuje 20 mg/ml docetaksela z graduirano brizgo z iglo 21G iz ustreznega števila vial. Na primer, za odmerek 140 mg docetaksela je potrebno 7 ml koncentrata za raztopino za infundiranje z docetakselom.

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

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

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

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

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

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

EU/1/11/748/005 - 1 viala

EU/1/11/748/006 - 5 vial

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 31. januar 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Mylan S.A.S.  
117 allée des Parcs  
F-69 800 Saint Priest  
Francija

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

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

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

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

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

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

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

Navedba smiselno ni potrebna.

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

Navedba smiselno ni potrebna.

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

Zdravilo nima več dovodjenja za promet



**A. OZNAČEVANJE**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

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

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega).  
Ena viala z 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala z 1 ml  
5 vial z 1 ml

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Pripravljeno za dodatek raztopini za infundiranje.  
Odvzemite potrebno količino tega koncentrata docetaksela (20 mg/ml) iz viala in ga dodajte neposredno v raztopino za infundiranje.

viala za enkratno uporabo

intravenska uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila preberite priloženo navodilo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

EU/1/11/748/001 - 1 viala

EU/1/11/748/002 - 5 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

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

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Številka serije:

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

20 mg/1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

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

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega).  
Ena viala s 4 ml koncentrata vsebuje 80 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala s 4 ml  
5 vial s 4 ml

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Pripravljeno za dodatek raztopini za infundiranje.  
Odvzemite potrebno količino tega koncentrata docetaksela (20 mg/ml) iz viala in ga dodajte neposredno v raztopino za infundiranje.

viala za enkratno uporabo

intravenska uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila preberite priloženo navodilo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

EU/1/11/748/003 - 1 viala

EU/1/11/748/004 - 5 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

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

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Številka serije:

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

80 mg/4 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

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

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega).  
Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 200 mg docetaksela.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

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

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala z 10 ml  
5 vial z 10 ml

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Pripravljeno za dodatek raztopini za infundiranje.  
Odvzemite potrebno količino tega koncentrata docetaksela (20 mg/ml) iz viala in ga dodajte neposredno v raztopino za infundiranje.

viala za enkratno uporabo

intravenska uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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



**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila preberite priloženo navodilo.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

EU/1/11/748/005 - 1 viala

EU/1/11/748/006 - 5 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

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

**NALEPKA NA VIALI**

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
docetaksel

intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Številka serije:

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

200 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo: Informacije za uporabnika

### Docetaxel Mylan 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 ali z bolnišničnim farmacevtom.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml** in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml**
3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml**
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Mylan **20 mg/1 ml**
6. Vsebina pakiranja in ostale informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml in za kaj ga uporabljamo**

Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksoidi.

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml**

##### **Zdravila Docetaxel Mylan ne smete dobiti:**

- če ste alergični (preobčutljivi za) na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila Docetaxel Mylan (navedene v poglavju 6).
- če imate premajhno število belih krvnih celic.
- če imate hudo bolezen jeter.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

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

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

En dan pred uporabo zdravila Docetaxel Mylan boste dobili predzdravljenje, 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 Docetaxel Mylan, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejeli zdravila za ohranjanje števila krvnih celic. Zdravilo Docetaxel Mylan vsebuje etanol (alkohol). Če trpite zaradi alkoholizma ali obolenja jeter, se posvetujte s svojim zdravnikom. Glejte tudi poglavje "Zdravilo Docetaxel Mylan vsebuje etanol" spodaj.

### **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Mylan**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Docetaxel Mylan 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 s svojim zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

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

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

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel ne smete dojeti.

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

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

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

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

Zdravilo vsebuje 50 vol % etanola (alkohola), to je do 395 mg na vialo, kar ustreza 10 ml piva ali 4 ml vina na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morate biti pozorni, če ste nosečnica ali doječa mater, pri otrocih in skupinah bolnikov z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko zmanjša vozniške sposobnosti in sposobnosti upravljanja z orodji in s stroji.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml**

Zdravilo Docetaxel Mylan vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

#### **Običajni odmerek**

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

#### **Postopek in pot uporabe**

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

#### **Pogostnost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostnost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Mylan. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali zvišana telesna temperatura. Zdravniku izročite tudi izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je odmerek treba zmanjšati.

Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami o njih pogovoril in vam pojasnil možna tveganja in koristi vašega zdravljenja.

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila Docetaxel Mylan samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, izguba las, siljenje na bruhanje, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Docetaxel Mylan se lahko poveča, če dobivate zdravilo Docetaxel Mylan v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

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

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

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

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

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

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov
- zvišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj
- izguba apetita (anoreksija)
- nespečnost
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah
- glavobol
- spremenjeno okušanje
- vnetje oči ali močnejše solzenje
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže
- težko dihanje
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu; kašelj
- krvavitev iz nosu
- razjede v ustih
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje
- bolečine v trebuhu
- želodčne težave
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast)
- pordelost in otekanje dlani ali 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.

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

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

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

- omedlevica
- na mestu injiciranja, kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje
- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, predrtje črevesa
- krvni strdki.

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

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo)
- pljučnica (okužba pljuč)
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih, težko dihanje/kratka sapa)
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem)

- znižanje natrija v krvi.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

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

## **5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vialo uporabite takoj po odprtju. Če je ne uporabite takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odprte viala odgovoren uporabnik.

Iz mikrobiološkega vidika mora redčenje potekati v nadzorovanih in asepičnih pogojih.

Ko je zdravilo dodano infuzijski vrečki, ki ne vsebuje PVC, ga je potrebno takoj uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Navadno naj se ne shranjuje dlje kot šest ur pod 25°C, vključno z eno uro infundiranja.

Fizikalna in kemična stabilnost tako pripravljene infuzijske raztopine je bila dokazana v vrečkah, ki ne vsebujejo PVC do 48 ur, pri shranjevanju pri temperaturi med 2°C in 8°C.

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

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

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

### **Kaj vsebuje zdravilo Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml**

Zdravilna učinkovina je docetaxel. Vsak ml koncentrata za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega).

Ena viala vsebuje 20 mg docetaksela

Druge sestavine zdravila so polisorbit 80, brezvodni etanol in citronska kislina.

### **Izgled zdravila Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml in vsebina pakiranja**

Zdravilo Docetaxel Mylan koncentrat raztopine za infundiranje je bledorumena do rjavkasto rumena raztopina.

Koncentrat je na voljo v viali iz prozornega, brezbarvnega stekla z gumijasto zaporko in plastično dvižno zaporko.

Ena viala vsebuje 1 ml koncentrata

Škatla vsebuje 1 vialo ali 5 vial.



## Način in režim izdaje zdravila Docetaxel Mylan

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

### Lietuva

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### България

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

### Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

### Magyarország

Mylan Kft  
Tel: 36 1 8026993

### Danmark

Mylan ApS  
Tlf: + 45 3694 4568

### Malta

George Borg Barthet Ltd  
Tel: +356 21244205

### Deutschland

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

### Nederland

Mylan B.V  
Tel: + 31 (0)33 2997080

### Eesti

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### Norge

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

### Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 9936410

### Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

### España

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
tel: + 34 93 3786400

### Polska

Mylan Sp.z.o.o  
Tel: +48 22 5466400

### France

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00

### Portugal

Mylan, Lda.  
Phone: + 00351 21 412 7200

### Hrvatska

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### România

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ireland**

Mc Dermott Laboratories Ltd  
Tel: + 1800 272 272  
Allphar +353 1 4041600

**Slovenija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Slovenská republika**

Mylan sr.o  
Tel: +421 2 32 604 901

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39/02-61246921

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +35 7 24656165

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Latvija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd t/a Mylan  
Tel: +44 1707 853000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**NAVODILA ZA PRIPRAVO DOCETAXEL MYLAN KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE**

*Pomembno je, da pred pripravo Docetaxel Mylan raztopine za infundiranje v celoti preberete ta navodila.*

**Priporočila za varno ravnanje:**

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

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje Docetaxel Mylan 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 (Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Docetaxel Mylan koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 7 ml koncentrata za raztopino docetaksela.

- S kalibrirano brizgo aseptično odvzemeti potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo Docetaxel Mylan, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. 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/ml docetaksela.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.
- Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).  
Kemična in fizikalna stabilnost po navodilih pripravljene raztopine za infundiranje, med uporabo, sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.  
Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

**Odlaganje:**

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

## Navodilo za uporabo: Informacije za uporabnika

### Docetaxel Mylan 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 ali z bolnišničnim farmacevtom.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml** in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml**
3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml**
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Mylan **80 mg/4 ml**
6. Vsebina pakiranja in ostale informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml in za kaj ga uporabljamo**

Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksonidi.

Zdravnik vam je zdravilo Docetaxel Mylan predpisal za zdravljenje raka dojke, posebne vrste pljučnega raka (nedrobnocelični pljučni rak), raka prostate, raka želodca ali raka glave in vratu: Za zdravljenje napredovelega raka dojke se lahko docetaksel uporablja sam ali v kombinaciji z doksorubicinom ali trastuzumabom ali kapecitabinom.

Za zdravljenje zgodnjega raka dojke brez ali s prizadetostjo bezgavk se docetaksel lahko aplicira v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.

Za zdravljenje pljučnega raka se docetaksel lahko uporablja sam ali v kombinaciji s cisplatinom.

Za zdravljenje raka prostate se docetaksel lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.

Za zdravljenje metastatskega raka želodca se docetaksel uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

Za zdravljenje raka glave in vratu se zdravilo docetaksel uporablja v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml**

##### **Zdravila Docetaxel Mylan ne smete dobiti:**

- če ste alergični (preobčutljivi za) na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila Docetaxel Mylan (navedene v poglavju 6).
- če imate premajhno število belih krvnih celic.
- če imate hudo bolezen jeter.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

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

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

En dan pred uporabo zdravila Docetaxel Mylan boste dobili predzdravljenje, 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 Docetaxel Mylan, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejeli zdravila za ohranjanje števila krvnih celic. Zdravilo Docetaxel Mylan vsebuje etanol (alkohol). Če trpite zaradi alkoholizma ali obolenja jeter, se posvetujte s svojim zdravnikom. Glejte tudi poglavje "Zdravilo Docetaxel Mylan vsebuje etanol" spodaj.

### **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Mylan**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Docetaxel Mylan 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 s svojim zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

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

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

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel ne smete dobiti.

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

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

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

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

Zdravilo vsebuje 50 vol % etanola (alkohola), to je do 158 mg na vialo, kar ustreza 40 ml piva ali 17 ml vina na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morate biti pozorni, če ste nosečnica ali doječa mater, pri otrocih in skupinah bolnikov z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko zmanjša vozniške sposobnosti in sposobnosti upravljanja z orodji in s stroji.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml**

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

#### **Pogostnost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostnost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Mylan. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali zvišana telesna temperatura. Zdravniku izročite tudi izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je odmerek treba zmanjšati.

Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami o njih pogovoril in vam pojasnil možna tveganja in koristi vašega zdravljenja.

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila Docetaxel Mylan samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, izguba las, siljenje na bruhanje, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Docetaxel Mylan se lahko poveča, če dobivate zdravilo Docetaxel Mylan v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

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

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

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

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

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

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužbe) in trombocitov
- zvišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku
- alergijske reakcije, kot so opisane zgoraj
- izguba apetita (anoreksija)
- nespečnost
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah
- glavobol
- spremenjeno okušanje
- vnetje oči ali močnejše solzenje
- otekanje zaradi nepravilne limfatične drenaže
- težko dihanje
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu; kašelj
- krvavitev iz nosu
- razjede v ustih
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtje
- bolečine v trebuhu
- želodčne težave
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast)
- pordelost in otekanje dlani ali 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.

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

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

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

- omedlevica
- na mestu injiciranja, kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje
- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, predrtje črevesa
- krvni strdki.

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

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo)
- pljučnica (okužba pljuč)
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih, težko dihanje/kratka sapa)
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem)

- znižanje natrija v krvi.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

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

## **5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vialo uporabite takoj po odprtju. Če je ne uporabite takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odprte viala odgovoren uporabnik.

Iz mikrobiološkega vidika mora redčenje potekati v nadzorovanih in aseptičnih pogojih.

Ko je zdravilo dodano infuzijski vrečki, ki ne vsebuje PVC, ga je potrebno takoj uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Navadno naj se ne shranjuje dlje kot šest ur pod 25°C, vključno z eno uro infundiranja.

Fizikalna in kemična stabilnost tako pripravljene infuzijske raztopine je bila dokazana v vrečkah, ki ne vsebujejo PVC do 48 ur, pri shranjevanju pri temperaturi med 2°C in 8°C.

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

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

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

### **Kaj vsebuje zdravilo Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml**

Zdravilna učinkovina je docetaxel. Vsak ml koncentrata za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega).

Ena viala vsebuje 80 mg docetaksela

Druge sestavine zdravila so polisorbit 80, brezvodni etanol in citronska kislina.

### **Izgled zdravila Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml in vsebina pakiranja**

Zdravilo Docetaxel Mylan koncentrat raztopine za infundiranje je bledorumena do rjavkasto rumena raztopina.

Koncentrat je na voljo v viali iz prozornega, brezbarvnega stekla z gumijasto zaporko in plastično dvižno zaporko.

Ena viala vsebuje 4 ml koncentrata

Škatla vsebuje 1 vialo ali 5 vial.



## Način in režim izdaje zdravila Docetaxel Mylan

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **България**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

#### **Ceská republika**

MylanPharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

#### **Magyarország**

Mylan Kft  
Tel: 36 1 8026993

#### **Danmark**

Mylan ApS  
Tlf: + 45 3694 4568

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd  
Tel: +356 21244205

#### **Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

#### **Nederland**

Mylan B.V  
Tel: + 31 (0)33 2997080

#### **Eesti**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Norge**

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 9936410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

#### **España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
tel: + 34 93 3786400

#### **Polska**

Mylan Sp.z.o.o  
Tel: +48 22 5466400

#### **France**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00

#### **Portugal**

Mylan, Lda.  
Phone: + 00351 21 412 7200

#### **Hrvatska**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **România**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ireland**

Mc Dermott Laboratories Ltd  
Tel: + 1800 272 272  
Allphar +353 1 4041600

**Slovenija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Slovenská republika**

Mylan sr.o  
Tel: +421 2 32 604 901

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39/02-61246921

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +35 7 24656165

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Latvija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd t/a Mylan  
Tel: +44 1707 853000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**NAVODILA ZA PRIPRAVO DOCETAXEL MYLAN KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE**

*Pomembno je, da pred pripravo Docetaxel Mylan raztopine za infundiranje v celoti preberete ta navodila.*

**Priporočila za varno ravnanje:**

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

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje Docetaxel Mylan 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 (Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Docetaxel Mylan koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 7 ml koncentrata za raztopino docetaksela.

- S kalibrirano brizgo aseptično odvzemeti potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo Docetaxel Mylan, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. 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/ml docetaksela.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.
- Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).  
Kemična in fizikalna stabilnost po navodilih pripravljene raztopine za infundiranje, med uporabo, sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.  
Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

**Odlaganje:**

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

## Navodilo za uporabo: Informacije za uporabnika

### Docetaxel Mylan 200 mg/10 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 ali z bolnišničnim farmacevtom.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, z bolnišničnim farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml** in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml**
3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml**
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Mylan **200 mg/10 ml**
6. Vsebina pakiranja in ostale informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml in za kaj ga uporabljamo**

Docetaksel je snov, pridobljena iz iglic tise.

Docetaksel spada v skupino zdravil za zdravljenje raka, imenovanih taksoidi.

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

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml**

##### **Zdravila Docetaxel Mylan ne smete dobiti:**

- če ste alergični (preobčutljivi za) na docetaksel ali katero koli sestavino zdravila Docetaxel Mylan (navedene v poglavju 6).
- če imate premajhno število belih krvnih celic.
- če imate hudo bolezen jeter.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

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

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

En dan pred uporabo zdravila Docetaxel Mylan boste dobili predzdravljenje, 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 Docetaxel Mylan, zlasti alergijskih reakcij in zastajanja tekočine (otekanje dlani, stopal, nog ali zvečanje telesne mase).

Med zdravljenjem boste morda prejeli zdravila za ohranjanje števila krvnih celic. Zdravilo Docetaxel Mylan vsebuje etanol (alkohol). Če trpite zaradi alkoholizma ali obolenja jeter, se posvetujte s svojim zdravnikom. Glejte tudi poglavje "Zdravilo Docetaxel Mylan vsebuje etanol" spodaj.

### **Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Mylan**

Obvestite svojega zdravnika ali bolnišničnega farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Bodisi zdravilo Docetaxel Mylan 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 s svojim zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

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

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

Med zdravljenjem z zdravilom Docetaxel ne smete dojeti.

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

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

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

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

Zdravilo vsebuje 50 vol % etanola (alkohola), to je do 395 mg na vialo, kar ustreza 100 ml piva ali 40 ml vina na vialo.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Na vsebnost etanola (alkohola) morate biti pozorni, če ste nosečnica ali doječa mater, pri otrocih in skupinah bolnikov z velikim tveganjem, npr. pri bolnikih z jetrnimi obolenji ali epilepsijo.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Vsebnost alkohola v zdravilu lahko zmanjša vozniške sposobnosti in sposobnosti upravljanja z orodji in s stroji.

### **3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml**

Zdravilo Docetaxel Mylan vam bo dal pristojni zdravstveni delavec.

#### **Običajni odmerek**

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

#### **Postopek in pot uporabe**

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

#### **Pogostnost uporabe**

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

Zdravnik bo morda spremenil odmerek in pogostnost odmerjanja glede na izvide vaših preiskav krvi, vaše splošno stanje in vaš odziv na zdravilo Docetaxel Mylan. Še zlasti morate zdravniku povedati, če se pojavijo driska, razjede v ustih, občutek otrplosti ali mravljinčenja ali zvišana telesna temperatura. Zdravniku izročite tudi izvide preiskav krvi. Te informacije bodo zdravniku pomagale pri odločitvi, ali je odmerek treba zmanjšati.

Če imate glede uporabe tega zdravila še kakšna vprašanja, vprašajte zdravnika ali bolnišničnega farmacevta.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik se bo z vami o njih pogovoril in vam pojasnil možna tveganja in koristi vašega zdravljenja.

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila Docetaxel Mylan samega so: zmanjšanje števila rdečih ali belih krvnih celic, izguba las, siljenje na bruhanje, bruhanje, razjede v ustih, driska in utrujenost.

Izrazitost neželenih učinkov zdravila Docetaxel Mylan se lahko poveča, če dobivate zdravilo Docetaxel Mylan v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

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

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

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

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

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

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

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

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

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

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

- omedlevica
- na mestu injiciranja, kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje
- vnetje debelega črevesa, tankega črevesa, predrtje črevesa
- krvni strdki.

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

- intersticijska bolezen pljuč (vnetje pljuč, ki povzroča kašljanje in težave z dihanjem. Vnetje pljuč se lahko razvije tudi, če se zdravljenje z docetakselom uporablja sočasno z radioterapijo)
- pljučnica (okužba pljuč)
- pljučna fibroza (brazgotinjenje in zadebelitve v pljučih, težko dihanje/kratka sapa)
- zamegljen vid zaradi oteklosti očesne mrežnice (cistoidni makularni edem)

- znižanje natrija v krvi.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

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

## **5. Shranjevanje zdravila Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake "Uporabno do". Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vialo uporabite takoj po odprtju. Če je ne uporabite takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odprte viala odgovoren uporabnik.

Iz mikrobiološkega vidika mora redčenje potekati v nadzorovanih in aseptičnih pogojih.

Ko je zdravilo dodano infuzijski vrečki, ki ne vsebuje PVC, ga je potrebno takoj uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Navadno naj se ne shranjuje dlje kot šest ur pod 25°C, vključno z eno uro infundiranja.

Fizikalna in kemična stabilnost tako pripravljene infuzijske raztopine je bila dokazana v vrečkah, ki ne vsebujejo PVC do 48 ur, pri shranjevanju pri temperaturi med 2°C in 8°C.

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

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

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

### **Kaj vsebuje zdravilo Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml**

Zdravilna učinkovina je docetaxel. Vsak ml koncentrata za infundiranje vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega).

Ena viala vsebuje 200 mg docetaksela

Druge sestavine zdravila so polisorbit 80, brezvodni etanol in citronska kislina.

### **Izgled zdravila Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml in vsebina pakiranja**

Zdravilo Docetaxel Mylan koncentrat raztopine za infundiranje je bledorumena do rjavkasto rumena raztopina.

Koncentrat je na voljo v viali iz prozornega, brezbarvnega stekla z gumijasto zaporko in plastično dvižno zaporko.

Ena viala vsebuje 10 ml koncentrata

Škatla vsebuje 1 vialo ali 5 vial.



## Način in režim izdaje zdravila Docetaxel Mylan

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Mylan S.A.S.  
117 allée des parcs  
69800 Saint Priest  
Francija

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

### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

### Lietuva

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### България

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

### Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

### Magyarország

Mylan Kft  
Tel: 36 1 8026993

### Danmark

Mylan ApS  
Tlf: + 45 3694 4568

### Malta

George Borg Barthet Ltd  
Tel: +356 21244205

### Deutschland

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

### Nederland

Mylan B.V  
Tel: + 31 (0)33 2997080

### Eesti

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### Norge

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

### Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 9936410

### Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

### España

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
tel: + 34 93 3786400

### Polska

Mylan Sp.z.o.o  
Tel: +48 22 5466400

### France

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00

### Portugal

Mylan, Lda.  
Phone: + 00351 21 412 7200

### Hrvatska

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

### România

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ireland**

Mc Dermott Laboratories Ltd  
Tel: + 1800 272 272  
Allphar +353 1 4041600

**Slovenija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Slovenská republika**

Mylan sr.o  
Tel: +421 2 32 604 901

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39/02-61246921

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +35 7 24656165

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**Latvija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd t/a Mylan  
Tel: +44 1707 853000

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

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

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**NAVODILA ZA PRIPRAVO DOCETAXEL MYLAN KONCENTRATA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE**

*Pomembno je, da pred pripravo Docetaxel Mylan raztopine za infundiranje v celoti preberete ta navodila.*

**Priporočila za varno ravnanje:**

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

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje Docetaxel Mylan 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 (Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje samo 1 vialo).**

**Docetaxel Mylan koncentrat za raztopino za infundiranje NE POTREBUJE predhodnega redčenja z vehiklom in je pripravljen za dodajanje raztopini za infundiranje.**

- Viala je namenjena za enkratno uporabo in jo je treba uporabiti takoj po odprtju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika. Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je lahko potrebna več kot ena viala koncentrata za raztopino za infundiranje.

Na primer: za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 7 ml koncentrata za raztopino docetaksela.

- S kalibrirano brizgo aseptično odvzemeti potrebno količino koncentrata za raztopino za injiciranje.

**V viali, ki vsebuje zdravilo Docetaxel Mylan, je koncentracija docetaksela 20 mg/ml.**

- Potem jo vbrizgajte preko ene injekcije (en odmerek) v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 5 % raztopino glukoze ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. 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/ml docetaksela.
- Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja.
- Z mikrobiološkega stališča mora biti redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.
- Ko je zdravilo enkrat dodano v infuzijsko vrečko, je raztopina docetaksela stabilna 6 ur pri temperaturi do 25°C. Porabiti jo je potrebno v 6 urah (to vključuje tudi 1 uro intravenskega infundiranja bolniku).  
Kemična in fizikalna stabilnost po navodilih pripravljene raztopine za infundiranje, med uporabo, sta dokazani za 48 ur pri temperaturi 2 do 8°C, če je bila raztopina pripravljena v vrečki, ki ne vsebuje PVC.  
Raztopina docetaksela je prenasočena raztopina, ki lahko čez čas kristalizira. Če se pojavijo kristali, raztopine ne smete več uporabiti in jo morate zavreči.
- Tako kot vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi raztopino za infundiranje pred uporabo pregledati; če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

**Odlaganje:**

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