

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena enodmerna viala koncentrata Docetaxel Teva Pharma vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega). En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje.

Koncentrat je bistra, viskozna, rumena do rjavorumeni raztopina.

Vehikel je brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma v monoterapiji je indicirano 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.

Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

Rak prostate

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Priporočeno odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke in nedrobnoceličnega pljučnega raka se lahko kot premedikacija uporabijo peroralni kortikosteroidi, kot je deksametazon v odmerku 16 mg dnevno (npr. 8 mg dvakrat dnevno), v trajanju treh dni, in sicer en dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (glejte poglavje 4.4). Profilaktični G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) se lahko uporabi, da se ublaži tveganje za hematološko toksičnost.

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

Docetaksel se aplicira v enourni infuziji vsake tri tedne.

Rak dojke

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočen odmerek docetaksela v monoterapiji 100 mg/m².

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki se še niso zdravili s kemoterapijo, je priporočen režim odmerjanja docetaksel v odmerku 75 mg/m², ki mu takoj sledi 30- do 60-minutna aplikacija cisplatina v odmerku 75 mg/m². Za zdravljenje po neuspehu predhodne kemoterapije na podlagi platine je priporočen odmerek 75 mg/m² v monoterapiji.

Rak prostate

Priporočen odmerek docetaksela je 75 mg/m². Prednizon ali prednizolon v peroralnem odmerku 5 mg dvakrat dnevno se daje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev ≥ 1500 celic/mm³.

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na < 500 celic/mm³ za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m² na 75 mg/m² oziroma s 75 na 60 mg/m². Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m² še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem krogu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm³, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih krogih zmanjšati na 65 mg/m². Za prilagoditve odmerkov cisplatina glejte ustrezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku 100 mg/m² je priporočen odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo referenčnega območja (ZMRO) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO, 75 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > 2 -kratno ZMRO in/ali ALT in AST $> 3,5$ -kratno ZMRO ter hkrati alkalno fosfatazo > 6 -kratno ZMRO, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksel ne sme uporabljati, če ni izrecno indiciran.

Pediatrična populacija

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

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije rak dojke, nedrobnocelični pljučni rak in rak prostate.

Starejše osebe

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

4.3 Kontraindikacije

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

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo izhodiščno število nevtrofilcev < 1500 celic/mm³.

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker o uporabi pri njih ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev se je pojavilo po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so se že intenzivno zdravili. Vsem bolnikom, ki dobivajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti šele, ko se število nevtrofilcev znova poveča na vrednost ≥ 1500 celic/mm³ (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija (< 500 celic/mm³, ki traja sedem dni ali dlje), se med naslednjimi cikli priporoča zmanjšanje odmerka ali uporaba ustreznih simptomatskih ukrepov (glejte poglavje 4.2).

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

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

Preobčutljivostne reakcije

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

Kožne reakcije

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

Zastajanje tekočine

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

Bolezni dihal

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

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

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, ki se zdravijo s 100 mg docetaksela/m² v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišano nad 1,5-kratno ZMRO in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilna nevtropenija, okužbe, trombocitopenija, stomatitis in astenija. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerki docetaksela 75 mg/m², teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Živčevje

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

Kardiotoksičnost

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

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

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

Dodatna opozorila pri uporabi v adjuvantni terapiji raka dojke

Zapletena nevtropenija

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

Gastrointestinalne reakcije

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

Zastojno srčno popuščanje(KSP)

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

Levkemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), je zaradi tveganja zapoznele mieolodisplazije ali mieloidne 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).

Starejše osebe

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

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

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

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

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

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 P4503A ali jih ta presnavlja (in tako lahko kompetitivno inhibirajo encim), kot so ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin in troleandomicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

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

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

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so preučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel presnavlja CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela niso opazili.

Med uporabo docetaksela skupaj z ritonavirjem so bili opisani klinični primeri, ki se skladajo s povečano toksičnostjo docetaksela. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je, da ritonavir zavre CYP3A4, ki je glavni izoencim, vpleten v presnovo docetaksela. Na podlagi ekstrapolacije iz farmakokinetične študije s ketokonazolom pri 7 bolnikih pride v poštev 50 % zmanjšanje odmerka docetaksela, če bolnik sočasno potrebuje zdravljenje s kakšnim močnim zaviralcem CYP3A4, npr. kakšnim azolskim antimikotikom, ritonavirjem ali nekaterimi makrolidi (klaritromicin, telitromicin).

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

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

Dojenje

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

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

Plodnost

Docetaksel je imel v predkliničnih raziskavah genotoksične učinke in lahko vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki prejemajo docetaksel je zato potrebno svetovati, naj med

zdravljenjem in do šest mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka in da naj se pred zdravljenjem posvetujejo o zamrznitvi semena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso opravili.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji dobivali 100 mg/m² docetaksela, 121 pa jih je dobivalo 75 mg/m²;
- 258 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom;
- 406 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom;
- 92 bolnicah, ki so dobivale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom;
- 255 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom;
- 332 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki);
- 1276 bolnikov (744 pri TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki);
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki);
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželene učinke so opisali po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S 3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Kategorije pogostosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Najpogostejše opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; povprečni čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, povprečno trajanje hude nevtropenije (< 500 celic/mm³) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzeja, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni neželeni učinki (vseh stopenj), o katerih so poročali pri ≥ 10 %. V kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši neželeni učinki (≥ 5 %), povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v fazi III preskušanja pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni uspelo (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Pri docetakselu so pogosto opazali naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

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

Bolezni živčevja

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

Bolezni kože in podkožja

Pojavljale so se reverzibilne, praviloma blage do zmerne kožne reakcije. Za te reakcije je bil značilen izpuščaj, vključno z lokaliziranimi izbruhi, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim sindromom roka/noga), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Izbruhi so se ponavadi pojavili v enem tednu po infuziji docetaksela.

Redkeje so poročali o hudih simptomih, npr. izpuščajih s poznejšim luščenjem, zaradi katerih je bilo treba v redkih primerih zdravljenje z docetakselom prekiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za hudo prizadetost nohtov so značilni hipo- ali hiperpigmentacija in včasih bolečine in oniholiza.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage; obsegale so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekstravazacijo in otekanje vene.

Zastajanje tekočine je vključevalo pojave, kot so periferni edemi, redkeje plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na nogah in lahko postanejo generalizirani; telesna masa se lahko poveča za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po incidenci in izrazitosti (glejte poglavje 4.4).

Tabelarnični prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5,7 %, vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom pri 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 4,1 %), periferna motorična		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
	nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (S3/4: 4 %), navzeja (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	zaprto (huda 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda 11,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsni (hude: 0,4 %)	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), povišanje ravni AST S3/4 (< 3 %), povišanje ravni ALT S3/4 (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: krvavitve, povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot samostojno učinkovino v odmerku 100 mg/m² pojavili nevrotoksični učinki. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

Bolezni kože in podkožja

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Srednji kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1000 mg/m² in srednji čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oziroma hud zastoj se pozneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (srednji kumulativni odmerek: 818,9 mg/m²), kot pri tistih, ki je ne (srednji kumulativni odmerek: 489,7 mg/m²); vendar so ga pri nekaterih bolnikih opisali med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Tabelarnični prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (ne huda)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (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 %), bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)

Tabelarnični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji z doksorubicinom

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

		aritmija (ne huda)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtost		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude 0,4 %), kožna reakcija (ne huda)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	povišanje ravni AST S3/4 (< 1 %), povišanje ravni ALT S3/4 (< 1 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke 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 (S 3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	zaprtost	
Bolezni kože in	alopecija,		

podkožja	spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2,1 %), povišanje ravni ALT S3/4 (1,3 %)	povišanje ravni AST S3/4 (0,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² 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 s povejšano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzeja, driska, bruhanje, zaprtost, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija, bolečine v okončinah, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

Srčne bolezni

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Upoštevajte, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da sam docetaksel v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, ki so se zdravili s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %)
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezija (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 %), navzeja (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtost (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	sindrom roka/noga (S3/4: 24 %), alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozni 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 okončinah (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 edem (S3/4: 1 %)	letargija, bolečina
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke 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	navzeja (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 (ne hude)	eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – kumulativni podatki

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba(S3/4: 2.6%).		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S3/4: ni na voljo)		
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 %) nevrotoksični (S3/4: 0 %), somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S3/4: <0,1 %)	povečanje solzenja (S3/4: <0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,1 %),	
Žilne bolezni	vročinski oblivi(S3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %) flebitis (S3/4: 0 %),	limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtost (S3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija(S3/4: <0.1%), toksični učinki na kožo (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgija (S3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in	Amenoreja (S3/4: ni na		

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

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² 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 TAX 316 se je kongestivno srčno popuščanje pojavilo 26 bolnicam (3.5 %) v kraku s TAC in 17 bolnicam (2.3 %) v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle.

Bolezni kože in podkožja

V študiji TAX316 je alopecija trajala v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 bolnicah, ki so prejemale TAC, in 645 bolnicah, ki so prejemale FAC.

Na koncu obdobja spremljanja so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (4,2 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah, ki so prejemale FAC (2.4 %).

Motnje reprodukcije in bolezni dojke:

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

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 še trajajoč limfedem zabeležili pri 4 od 5 bolnic z limfedemom na koncu kemoterapije.

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.

Akutno levkemijo so po mediano 77 mesečnem spremljanju zabeležili pri 1 od 532 (0,2 %) bolnicah, ki so prejemale docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid v študiji GEICAM 9805. Nobenih sprememb niso zabeležili pri bolnicah, ki so prejemale fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid. V nobeni izmed preiskovanih skupin pri bolnicah ni bil diagnosticiran mielodisplastični sindrom.

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)

	Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)	S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)
Nevtropenija (4. stopnje)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febrilna nevtropenija	28 (25.2)	23 (5.5)
Nevtropenična okužba	14 (12.6)	21 (5.0)
Nevtropenična okužba (stopnje 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (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 %), navzeja (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	zaprtost (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 %)	srbeč izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), luščenje kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %),	

	zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	
--	---	--

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku glave in vratu v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (brez težjih primerov)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija / parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)	vrtočlavlavica	
Očesne bolezni		močnejše solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		venska bolezen (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), diareja (S3/4: 2,9 %), bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprto, ezofagitis / disfagija / odinofagija (S3/4: 0,6 %), bolečine v trebuhu, dispepsija, krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,6 %)	

Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), zastajanje tekočine, edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzeja (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 %), krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), srbeč izpuščaj	suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in		mialgija (S3/4: 0,4 %)	

vezivnega tkiva			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edem (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

Izkušnje iz obdobja trženja

Benigne in maligne novotvorbe (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 obsevanjem.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

Bolezni živčevja

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

Očesne bolezni

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

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

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

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Žilne bolezni

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

Opisali so redke primere dehidracije zaradi prebavnih motenj, gastrointestinalnih perforacij, ishemičnega kolitisa, kolitisa in nevtropeničnega enterokolitisa. Opisali so redke primere ileusa in zapore črevesa.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opisali so zelo redke primere hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, pri bolnikih z že prej obstoječo boleznijo jeter.

Bolezni kože in podkožja

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

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.

Po potrebi se uporabijo še drugi ustrezni simptomatski ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani; oznaka ATC: L01CD02.

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

Rak dojke

Z docetakselom so v priporočenem odmerku in režimu 100 mg/m² na 3 tedne opravili dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

Pri bolnicah z neuspešnim alkilirajočim zdravljenjem so docetaksel primerjali z doksorubicinom (75 mg/m² na 3 tedne). Docetaksel ni vplival na celotni čas preživetja (docetaksel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev, $p = 0,38$) niti na čas do napredovanja bolezni (docetaksel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov, $p = 0,54$), je pa povečal delež odziva (52 % v prim. s 37 %, $p = 0,01$) in skrajšal čas do odziva (12 tednov v prim. s 23 tedni, $p = 0,007$). Tri bolnice (2 %), ki so dobivale docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa je prekinilo zdravljenje zaradi kardiotskičnih učinkov (trije primeri usodnega zastojnega srčnega popuščanja).

Pri bolnicah po neuspelem antraciklinskem zdravljenju so docetaksel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m² na 6 tednov in 6 mg/m² na 3 tedne). Docetaksel je povečal delež odziva (33 % v prim. z 12 %, $p < 0,0001$), podaljšal čas do napredovanja bolezni (19 tednov v prim. z 11 tedni, $p = 0,0004$) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci, $p = 0,01$).

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

Opravili so odprto multicentrično randomizirano študijo III. faze za primerjavo monoterapije z docetakselom in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati antraciklin. Skupaj 449 bolnic so naključno razvrstili na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m² v enourni infuziji ali na paklitaksel 175 mg/m² v triurni infuziji. Oba režima 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 srednji čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna, $p < 0,01$) in srednje trajanje preživetja (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca, $p = 0,03$).

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

Nedrobnocelični pljučni rak

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

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m² značilno daljša kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %).

Bolniki, ki so se zdravili z docetakselom v odmerku 75 mg/m², so potrebovali manj morfinskih analgetikov ($p < 0,01$), nemorfinskih analgetikov ($p < 0,01$), drugih z boleznijo povezanih zdravil ($p = 0,06$) in obsevanja ($p < 0,01$) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

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

V preskušanju III. faze so 1218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, naključno razvrstili v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaksel (T) 75 mg/m² v enourni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (TCis) 75 mg/m² v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaksel 75 mg/m² v enourni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml.min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne vinorelbin (VCis) 25 mg/m² v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m².

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

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

*: korigirano za več primerjav in prilagojeno za stratifikacijske faktorje (stadij bolezni in predel zdravljenja) na podlagi ocenljive populacije bolnikov.

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

Za kombinacijo 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 so ocenili v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja so naključno razvrstili skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem ≥ 60 :

- docetaksel 75 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov;
- docetaksel 30 mg/m², apliciran tedensko prvih 5 tednov 6-tedenskega cikla, ki se ponovi v 5 ciklih;
- mitoksantron 12 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov.

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

Pri bolnikih, ki so dobivali docetaksel vsake 3 tedne, so ugotovili značilno daljše celotno preživetje v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z mitoksantronom. Podaljšanje preživetja, opaženo v kraku s

tedenskim odmerjanjem docetaksela, ni bilo statistično značilno v primerjavi s kontrolnim krakom z mitoksantronom. Končne točke učinkovitosti krakov z docetakselom v primerjavi s kontrolnim krakom so povzete v spodnji razpredelnici:

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

† stratificirani test log-rank

* prag statistične značilnosti = 0,0175

** PSA: prostatični specifični antigen

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20–115 mg/m² v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze α 4 minute, β 36 minut in γ 11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora.

Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m² v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, ustrezna vrednost AUC pa 4,6 hµg/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Odklon celotnega telesnega očistka med posamezniki je bil približno 50 %. Več kot 95 % docetaksela se veže na beljakovine v plazmi.

Izločanje

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili študijo s ¹⁴C-docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urin in

blato. Na račun izločanja z urinom je šlo približno 6 %, na račun izločanja z blatom pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % radioaktivnosti v blatu se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči nespremenjenega.

Posebne populacije

Starost in spol

Farmakokinetične analize docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih.

Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela.

Okvara jeter

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

Zastajanje tekočine

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

Kombinirano zdravljenje

Doksorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin in 5-fluorouracil

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

Prednizon in deksametazon

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

Prednizon

Opazili niso nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenega potenciala docetaksela niso raziskali.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat:

polisorbat 80,
brezvodni etanol.

Vehikel:

voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

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

6.4 Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje in ravnanje z zdravilom

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

- eno vialo koncentrata in
- eno vialo vehikla.

- Docetaxel Teva Pharma 20 mg viala

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

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

Viala z vehiklom za 20 mg zdravila Docetaxel Teva Pharma

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

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

Priprava za intravensko aplikacijo

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

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

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

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

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

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

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

b) Priprava raztopine za infundiranje

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

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

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

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

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

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/662/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.10.2010

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka enodmerna viala koncentrata Docetaxel Teva Pharma vsebuje 80 mg docetaksela (brezvodnega). En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje.

Koncentrat je bistra, viskozna, rumena do rjavorumeni raztopina.

Vehikel je brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

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

Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

Rak prostate

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Priporočeno odmerjanje

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

poglavje 4.4). Profilaktični G-CSF (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) se lahko uporabi, da se ublaži tveganje za hematološko toksičnost.

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

Docetaxel se aplicira v enourni infuziji vsake tri tedne.

Rak dojke

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočen odmerek docetaksela v monoterapiji 100 mg/m².

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki se še niso zdravili s kemoterapijo, je priporočen režim odmerjanja docetaksel v odmerku 75 mg/m², ki mu takoj sledi 30- do 60-minutna aplikacija cisplatina v odmerku 75 mg/m². Za zdravljenje po neuspehu predhodne kemoterapije na podlagi platine je priporočen odmerek 75 mg/m² kot samostojna učinkovina.

Rak prostate

Priporočen odmerek docetaksela je 75 mg/m². Prednizon ali prednizolon v peroralnem odmerku 5 mg dvakrat dnevno se daje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1).

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Splošno

Docetaxel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev ≥ 1500 celic/mm³.

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na < 500 celic/mm³ za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m² na 75 mg/m² oziroma s 75 na 60 mg/m². Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m² še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaxel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem krogu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm³, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih krogih zmanjšati na 65 mg/m². Za prilagoditve odmerkov cisplatina glejte ustrezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku 100 mg/m² je priporočen odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo mejo referenčnega območja (ZMRO) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO, 75 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin $> \text{ZMNO}$ in/ali ALT in AST $> 3,5$ -kratno ZMRO ter hkrati alkalno fosfatazo > 6 -kratno ZMRO, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaxel ne sme uporabljati, če ni izrecno indiciran.

Pediatrična populacija

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

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije rak dojke, nedrobnocelični pljučni rak in rak prostate.

Starejše osebe

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

4.3 Kontraindikacije

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

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo izhodiščno število nevtrofilcev < 1500 celic/mm³.

Docetaksel se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker o uporabi pri njih ni podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev se je pojavilo po mediani 7 dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so se že intenzivno zdravili. Vsem bolnikom, ki dobivajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti šele, ko se število nevtrofilcev znova poveča na vrednost ≥ 1500 celic/mm³ (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija (< 500 celic/mm³, ki traja sedem dni ali dlje), se med naslednjimi cikli priporoča zmanjšanje odmerka ali uporaba ustreznih simptomatskih ukrepov (glejte poglavje 4.2).

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

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

Preobčutljivostne reakcije

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

Kožne reakcije

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

Zastajanje tekočine

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

Bolezni dihal

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

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

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, ki se zdravijo s 100 mg docetaksela/m² v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ZMRO in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZMRO, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilna nevtropenija, okužbe, trombocitopenija, stomatitis in astenija. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerki docetaksela 75 mg/m², teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

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

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Živčevje

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

Kardiotoksičnost

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

Pri bolnicah, ki so kandidatke za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je treba opraviti izhodiščne preiskave za oceno srčne funkcije. Srčno funkcijo je med zdravljenjem treba

nadalje nadzorovati (npr. vsake tri mesece), da bi prepoznali bolnice, pri katerih bi se lahko razvila srčna okvara. Za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

Dodatna opozorila pri uporabi v adjuvantni terapiji raka dojke

Zapletena nevtropenija

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

Gastrointestinalne reakcije

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

Zastojno srčno popuščanje(KSP)

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

Levkemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), je zaradi tveganja zapoznele mieلودisplazije ali mieloidne 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).

Starejše osebe

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

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

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

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

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 P4503A ali jih ta presnavlja (in tako lahko kompetitivno inhibirajo encim), kot so ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin in troleandomicin. Zato je med sočasnim zdravljenjem s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

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

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

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so preučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel presnavlja CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela niso opazili.

Med uporabo docetaksela skupaj z ritonavirjem so bili opisani klinični primeri, ki se skladajo s povečano toksičnostjo docetaksela. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je, da ritonavir zavre CYP3A4, ki je glavni izoencim, vpleten v presnovo docetaksela. Na podlagi ekstrapolacije iz farmakokinetične študije s ketokonazolom pri 7 bolnikih pride v poštev 50 % zmanjšanje odmerka docetaksela, če bolnik sočasno potrebuje zdravljenje s kakšnim močnim zaviralcem CYP3A4, npr. kakšnim azolskim antimikotikom, ritonavirjem ali nekaterimi makrolidi (klaritromicin, telitromicin).

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

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

Dojenje

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

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med zdravljenjem se mora uporabljati učinkovita metoda kontracepcije.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso opravili.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti za vse indikacije

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

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji dobivali 100 mg/m² docetaksela, 121 pa jih je dobivalo 75 mg/m²;
- 258 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom;
- 406 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom;
- 92 bolnicah, ki so dobivale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom;
- 255 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom;
- 332 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki);
- 1276 bolnikov (744 pri TAX 316 in 532 GEICAM 9805), ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki);
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki);
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani, neželeni učinki).

Neželene učinke so opisali po splošnih merilih NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART in MedDRA. Kategorije pogostosti so opredeljene tako: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejše opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, srednje trajanje hude nevtropenije (< 500 celic/mm³) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzeja, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni neželeni učinki (vseh stopenj), o katerih so poročali pri ≥ 10 %. V kombinacijskem kraku s trastuzumabom je prišlo do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši neželeni učinki (≥ 5 %), povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v fazi III preskušanja pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni uspelo (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Pri docetakselu so pogosto opazali naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

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

Bolezni živčevja

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

Bolezni kože in podkožja

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

Tabelarnični prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5,7 %, vključno s sepso in pljučnico, s smrtnim izidom pri 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S 3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda:		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
	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 %), navzeja (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	zaprto (huda 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda 11,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsih (hude: 0,4 %)	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), povišanje ravni AST S3/4 (< 3 %), povišanje ravni ALT S3/4 (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: krvavitve, povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot samostojno učinkovino v odmerku 100 mg/m² pojavili nevrotoksični učinki. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

Bolezni kože in podkožja

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Srednji kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1000 mg/m² in srednji čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oziroma hud zastoj se

pozneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (srednji kumulativni odmerek: 818,9 mg/m²), kot pri tistih, ki je ne (srednji kumulativni odmerek: 489,7 mg/m²); vendar so ga pri nekaterih bolnikih opisali med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Tabelarnični prikaz neželenih učinkov monoterapije z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (ne huda)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (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 %), bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)

Tabelarnični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (ne huda)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 5 %),		

	stomatitis (S3/4: 7,8 %), driska (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtost		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (ne huda)		
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 ($< 2,5$ %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 ($< 2,5$ %)	povišanje ravni AST S3/4 (< 1 %), povišanje ravni ALT S3/4 (< 1 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke 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 živcev	periferna senzorična nevropatija (S 3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), driska (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	zaprtost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2,1 %), povišanje ravni ALT S3/4 (1,3 %)	povišanje ravni AST S3/4 (0,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano s povejšano 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 popušcanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzeja, driska, bruhanje, zaprtost, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji s trastuzumabom

Srčne bolezni

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Upoštevajte, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da sam docetaksel v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnikih, ki so se zdravili s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %)
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %), parestezija (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 %), navzeja (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtost (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	sindrom roka/noga (S3/4: 24 %), alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozni 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 okončinah (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 edem (S3/4: 1 %)	letargija, bolečina
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, povišanje ravni bilirubina v krvi (S3/4: 9 %)

Tabelarični prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku dojke 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	navzeja (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 (ne hude)	eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

Tabelarični prikaz neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – kumulativni podatki

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 2,4 %), nevtropenična okužba (S3/4: 2,6 %).		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 3 %), nevtropenija (S3/4: 59,2 %), trombocitopenija (S3/4: 1,6 %), febrilna nevtropenija (S3/4: ni na voljo)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1,5 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: 0,6 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: <0,1 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %),	sinkopa (S3/4: 0 %) nevrotoksični (S3/4: 0 %), somnolenca (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (S3/4: <0,1 %)	povečanje solzenja (S3/4: <0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,1 %),	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (S3/4: 0,5 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %) flebitis (S3/4: 0 %),	limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 5,0 %), stomatitis (S3/4: 6,0 %), bruhanje (S3/4: 4,2 %), driska (S3/4: 3,4 %), zaprtost (S3/4: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: <0,1 %), toksični učinki na kožo (S3/4: 0,6 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,7 %), artralgija (S3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	Amenoreja (S3/4: ni na voljo)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 10,0 %), vročica (S3/4: ni na voljo), periferni edem (S3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje telesne mase (S3/4: 0 %) ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² 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 (3,5 %) v kraku s TAC in 17 bolnicam (2,3 %) v kraku s FAC. Pri vseh razen eni bolnici v vsakem kraku so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. Dve bolnici v kraku s TAC in 4 bolnice v kraku s FAC so zaradi srčnega popuščanja umrle.

Bolezni kože in podkožja

V študiji TAX316 je alopecija trajala v obdobje spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 bolnicah, ki so prejemale TAC, in 645 bolnicah, ki so prejemale FAC.

Na koncu obdobja spremljanja so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (4,2 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,4 %), ki so prejemale FAC.

Motnje reprodukcije in bolezni dojk:

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

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 še trajajoč limfedem zabeležili pri 4 od 5 bolnic z limfedemom na koncu kemoterapije.

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.

Akutno levkemijo so po mediano 77 mesečnem spremljanju zabeležili pri 1 od 532 (0,2 %) bolnicah, ki so prejemale docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid v študiji GEICAM 9805. Nobenih sprememb niso zabeležili pri bolnicah, ki so prejemale fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid. V nobeni izmed preiskovanih skupin pri bolnicah ni bil diagnosticiran mielodisplastični sindrom.

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)

	Brez primarne profilakse z G-CSF (n = 111) n (%)	S primarno profilakso z G-CSF (n = 421) n (%)
Nevtropenija (4. stopnje)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febrilna nevtropenija	28 (25.2)	23 (5.5)
Nevtropenična okužba	14 (12.6)	21 (5.0)
Nevtropenična okužba (stopnje 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (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 %), navzeja (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	zaprtost (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 %)	srbeč izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), luščenje kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² pri raku glave in vratu v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in	nevtropenija (S3/4:	febrilna nevtropenija	

limfatičnega sistema	76,3 %), anemija (S3/4: 9,2 %), trombocitopenija (S3/4: 5,2 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija / parozmija, periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)	vrtočlavlava	
Očesne bolezni		močnejše solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		venska bolezen (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzeja (S3/4: 0,6 %), stomatitis (S3/4: 4,0 %), diareja (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 %)	srbeč izpuščaj, suha koža, luščenje kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 3,4 %), pireksija (S3/4: 0,6 %), zastajanje tekočine, edem		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (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 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzeja (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 %), krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), srbeč izpuščaj	suha koža, luščenje	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edem (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

Izkušnje iz obdobja trženja

Benigne in maligne novotvorbe (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 obsevanjem.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih usodnega.

Bolezni živčevja

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

Očesne bolezni

Poročali so o zelo redkih primerih prehodnih motenj vida (bliskanje, bliskajoča svetloba, skotomi), ki so se praviloma pojavili med infundiranjem zdravila in v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami.

Po prekinitvi infundiranja so bili reverzibilni. Redko je bilo opisano solzenje s konjunktivitisom ali brez njega ter obstrukcija solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem. Pri bolnikih zdravljenih z docetakselom so bili opisani primeri cistoidnega makularnega edema (CMO).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

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

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Žilne bolezni

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

Opisali so redke primere dehidracije zaradi prebavnih motenj, gastrointestinalnih perforacij, ishemičnega kolitisa, kolitisa in nevtropeničnega enterokolitisa. Opisali so redke primere ileusa in zapore črevesa.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opisali so zelo redke primere hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, pri bolnikih z že prej obstoječo boleznijo jeter.

Bolezni kože in podkožja

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

Zastojatekočine 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.

Po potrebi se uporabijo še drugi ustrezni simptomatski ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani; oznaka ATC: L01CD02.

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

Rak dojke

Z docetakselom so v priporočenem odmerku in režimu 100 mg/m^2 na 3 tedne opravili dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta vključevali bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

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

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

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

Opravili so odprto multicentrično randomizirano študijo III. faze za primerjavo monoterapije z docetakselom in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati antraciklin. Skupaj 449 bolnic so naključno razvrstili na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m² v enourni infuziji ali na paklitaksel 175 mg/m² v triurni infuziji. Oba režima 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 srednji čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna, $p < 0,01$) in srednje trajanje preživetja (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca, $p = 0,03$).

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

Nedrobnocelični pljučni rak

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

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje z docetakselom v odmerku 75 mg/m² značilno daljša kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno daljši (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %).

Bolniki, ki so se zdravili z docetakselom v odmerku 75 mg/m², so potrebovali manj morfinskih analgetikov ($p < 0,01$), nemorfinskih analgetikov ($p < 0,01$), drugih z boleznijo povezanih zdravil ($p = 0,06$) in obsevanja ($p < 0,01$) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

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

V preskušanju III. faze so 1218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, naključno razvrstili v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaksel (T) 75 mg/m² v enourni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m² v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaksel 75 mg/m² v enourni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml.min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne vinorelbin (V) 25 mg/m² v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklov sledil cisplatin 100 mg/m².

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

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

*: korigirano za več primerjav in prilagojeno za stratifikacijske faktorje (stadij bolezni in predel zdravljenja) na podlagi ocenljive populacije bolnikov.

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

Za kombinacijo 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 so ocenili v randomizirani multicentrični študiji faze III. V spodnje skupine zdravljenja so naključno razvrstili skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem ≥ 60 :

- docetaksel 75 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov;
- docetaksel 30 mg/m², apliciran tedensko prvih 5 tednov 6-tedenskega cikla, ki se ponovi v 5 ciklih;
- mitoksantron 12 mg/m² vsake 3 tedne, 10 ciklov.

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

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

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

† stratificirani test log-rank

* prag statistične značilnosti = 0,0175

** PSA: prostatični specifični antigen

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20–115 mg/m² v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze α 4 minute, β 36 minut in γ 11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora.

Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m² v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, ustrezna vrednost AUC pa 4,6 hµg/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Odklon celotnega telesnega očistka med posamezniki je bil približno 50 %. Več kot 95 % docetaksela se veže na beljakovine v plazmi.

Izločanje

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

Posebne populacije

Starost in spol

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

Okvara jeter

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

Zastajanje tekočine

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

Kombinirano zdravljenje

Doksorubicin

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

Kapicitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin in 5-fluorouracil

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

Prednizon in deksametazon

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

Prednizon

Opazili niso nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenega potenciala docetaksela niso raziskali.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat:

polisorbat 80,
brezvodni etanol.

Vehikel:

voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

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

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

6.4 Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje in ravnanje z zdravilom

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

- eno vialo koncentrata in
- eno vialo vehikla.
- Zdravilo Docetaxel Teva Pharma 80 mg viala
15 ml viala tipa I iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.

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

Viala z vehiklom za 80 mg zdravila Docetaxel Teva Pharma

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

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

Priprava za intravensko aplikacijo

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

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

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

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

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

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

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

b) Priprava raztopine za infundiranje

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

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

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

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

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

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/10/662/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21.10.2010

10. DATUM 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

DODATEK II

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

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

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

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Poljska

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Česka

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek 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 portalu o zdravilih.

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

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Navedba smiselno ni potrebna.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA – 20 mg****1. IME ZDRAVILA**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
docetaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka enodmerna viala koncentrata Docetaxel Teva Pharma vsebuje 20 mg docetaksela (brezvodnega). En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala s koncentratom docetaksela
Polisorbat 80, brezvodni etanol.

Viala z vehiklom
Voda za injekcije.

Dodatne informacije preberite v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje.

Vsaka škatla vsebuje:

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.

Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/10/662/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

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 – KONCENTRAT 20 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
docetaksel

2. POSTOPEK UPORABE

intravenska uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

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

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

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI – VEHIKEL ZA 20 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

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

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

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA – 80 mg****1. IME ZDRAVILA**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
docetaksel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka enodmerna viala koncentrata Docetaxel Teva Pharma vsebuje 80 mg docetaksela (brezvodnega). En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala s koncentratom docetaksela
Polisorbat 80, brezvodni etanol.

Viala z vehiklom
voda za injekcije.

Dodatne informacije preberite v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje.

Vsaka škatla vsebuje:

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

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

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Viale za enkratno uporabo.
Neporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/10/662/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

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 – KONCENTRAT 80 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
docetaksel

2. POSTOPEK UPORABE

intravenska uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

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

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

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI – VEHIKEL ZA 80 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

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

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

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje docetaksel

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Docetaxel Teva Pharma in za kaj ga uporabljamo

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

Docetaksel spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksonidi.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Docetaxel Teva Pharma za zdravljenje napredovalega raka dojke, posebne vrste pljučnega raka (nedrobnocelični pljučni rak) in raka prostate:

- za zdravljenje napredovalega raka dojke se lahko zdravilo Docetaxel Teva Pharma uporablja samo;
- za zdravljenje pljučnega raka se lahko zdravilo Docetaxel Teva Pharma uporablja samo ali v kombinaciji s cisplatinom;
- za zdravljenje raka prostate se zdravilo Docetaxel Teva Pharma lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Teva Pharma

Zdravila Docetaxel Teva Pharma ne smete dobiti, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na docetaksel ali katerokoli sestavino zdravila Docetaxel Teva Pharma,
- imate premajhno število belih krvnih celic,
- imate hudo bolezen jeter.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred vsako uporabo zdravila Docetaxel Teva Pharma boste opravili preiskave krvi, da bo zdravnik preveril, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaxel Teva Pharma. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana 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 ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

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

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

Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Teva Pharma

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

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

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

V obdobju zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma **NE** smete dobiti.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Teva Pharma

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma 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 (m²) in določil odmerek, ki ga morate dobiti.

Način in pot uporabe

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

Pogostost uporabe

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

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

Med infuzijami zdravila Docetaxel Teva Pharma se lahko pojavi naslednje in pogostost se lahko razlikuje glede na kombinacijo uporabljenih zdravil.

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužb) in trombocitov;
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku;
- alergijske reakcije, ki so opisane zgoraj;
- izguba apetita (anoreksija);
- nespečnost;
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah;
- glavobol;
- spremenjeno okušanje;
- vnetje oči ali močnejše solzenje;
- otekanje zaradi nepravilne limfne drenaže;
- težko dihanje;
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj;
- krvavitev iz nosu;
- razjede v ustih;
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtost;
- bolečine v trebuhu;
- želodčne težave;
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast);

- pordelost in otekanje dlani ali podplatov, ki lahko povzroči lupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu);
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo;
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh;
- spremembe ali izostanek menstruacije;
- otekanje dlani, stopal, nog;
- utrujenost ali gripi podobni simptomi;
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase.

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

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

Občasni (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov):

- omedlevica;
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja;
- 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 s težkim dihanjem);
- 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 z 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 Teva Pharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na škatli in vialah.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje viala koncentrata Docetaxel Teva Pharma

- Zdravilna učinkovina je docetaksel. Ena viala koncentrata zdravila vsebuje 20 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.
- Pomožni snovi sta polisorbat 80 in 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola.

Kaj vsebuje viala z vehiklom

Voda za injekcije.

Izgled zdravila Docetaxel Teva Pharma in vsebina pakiranja

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumena raztopina.

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

Izdelovalec

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Poljska

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Češka

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 327 20 000

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

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

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILA ZA PRIPRAVO KONCENTRATA IN VEHIKLA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg

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

1. PRIPRAVEK

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumeni raztopina, ki vsebuje 27,73 mg brezvodnega docetaksela/ml v polisorbatu 80. Vehikel za zdravilo Docetaxel Teva Pharma je voda za injekcije.

2. PAKIRANJE

Docetaxel Teva Pharma je na voljo v vialah z enim odmerkom.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo (20 mg) zdravila Docetaxel Teva Pharma in eno vialo ustreznega vehikla za zdravilo Docetaxel Teva Pharma v škatli.

Viale zdravila Docetaxel Teva Pharma morajo biti shranjene pri temperaturi do 25°C in zaščitene pred svetlobo.

Zdravila Docetaxel Teva Pharma ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vialah.

2.1 Viala z 20 mg docetaksela

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

2.2 Viala z vehiklom za 20 mg docetaksela

- Vehikel za vialo z 20 mg docetaksela je 6 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Sestava vehikla za docetaxel je voda za injekcije.
- Ena viala z vehiklom vsebuje 1,28 ml vode za injekcije (polnilni volumen: 1,71 ml). Ta količina je določena glede na polnilni volumen vial zdravila Docetaxel Teva Pharma 20 g vial. Dodatek celotne vsebine vial z vehiklom vsebini vial zdravila Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrata za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

3. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

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

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

4. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO UPORABO

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Priprava raztopine za infundiranje

b.2.1 Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebna več kot ena viala z osnovno raztopino. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvlecite ustrezno količino osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg docetaksela/ml, iz ustreznega števila vial z osnovno raztopino; uporabite graduirane injekcijske brizge z iglo. Primer: za odmerek 140 mg docetaksela potrebujete 14 ml osnovne raztopine docetaksela.

b.2.2 Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko (ne iz PVC-ja), v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Če je potreben odmerek docetaksela večji od 200 mg, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg/ml.

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

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

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

je treba zavreči.

5. ODSTRANJEVANJE

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje docetaksel

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne informacije!

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

Kaj vsebuje navodilo:

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

1. Kaj je zdravilo Docetaxel Teva Pharma in za kaj ga uporabljamo

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

Docetaksel spada v skupino zdravil proti raku, imenovanih taksonidi.

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Docetaxel Teva Pharma za zdravljenje napredovalega raka dojke, posebne vrste pljučnega raka (nedrobnocelični pljučni rak) in raka prostate:

- za zdravljenje napredovalega raka dojke se lahko zdravilo Docetaxel Teva Pharma uporablja samo;
- za zdravljenje pljučnega raka se lahko zdravilo Docetaxel Teva Pharma uporablja samo ali v kombinaciji s cisplatinom;
- za zdravljenje raka prostate se zdravilo Docetaxel Teva Pharma lahko uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom;

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Docetaxel Teva Pharma

Zdravila Docetaxel Teva Pharma ne smete dobiti, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na docetaksel ali katerokoli sestavino zdravila Docetaxel Teva Pharma,
- imate premajhno število belih krvnih celic,
- imate hudo bolezen jeter.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred vsako uporabo zdravila Docetaxel Teva Pharma boste opravili preiskave krvi, da bo zdravnik preveril, ali imate dovolj krvnih celic in zadostno delovanje jeter, da lahko dobite zdravilo Docetaxel Teva Pharma. Če imate spremenjeno število belih krvnih celic, se lahko pojavijo povišana 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 ali kašelj), takoj obvestite svojega zdravnika, bolnišničnega farmacevta ali medicinsko sestro. Vaš zdravnik se bo morda odločil prekiniti zdravljenje.

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

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

Druga zdravila in zdravilo Docetaxel Teva Pharma

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

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

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

V obdobju zdravljenja z zdravilom Docetaxel Teva Pharma **NE** smete dobiti.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

3. Kako uporabljati zdravilo Docetaxel Teva Pharma

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma 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 (m²) in določil odmerek, ki ga morate dobiti.

Način in pot uporabe

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

Pogostost uporabe

Praviloma morate infuzijo dobivati enkrat na 3 tedne.

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

Pojavijo se lahko tudi hujše reakcije.

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

Med infuzijami zdravila Docetaxel Teva Pharma se lahko pojavi naslednje in pogostost se lahko razlikuje glede na kombinacijo uporabljenih zdravil.

Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), belih krvnih celic (ki so pomembne za premagovanje okužb) in trombocitov;
- povišana telesna temperatura: če se vam to zgodi, morate nemudoma povedati zdravniku;
- alergijske reakcije, ki so opisane zgoraj;
- izguba apetita (anoreksija);
- nespečnost;
- občutek omrtvelosti, mravljinčenje ali bolečine v sklepih ali mišicah;
- glavobol;
- spremenjeno okušanje;
- vnetje oči ali močnejše solzenje;
- otekanje zaradi nepravilne limfne drenaže;
- težko dihanje;
- izcedek iz nosu, vnetje žrela in nosu, kašelj;
- krvavitev iz nosu;
- razjede v ustih;
- draženje želodca, vključno s slabostjo, bruhanjem in drisko, zaprtost;
- bolečine v trebuhu;
- želodčne težave;
- izguba las in dlak (večinoma se obnovi njihova normalna rast);

- pordelost in otekanje dlani ali podplatov, ki lahko povzroči lupljenje kože (to se lahko pojavi tudi na rokah, obrazu ali telesu);
- sprememba barve nohtov, ki lahko odstopijo;
- bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu ali kosteh;
- spremembe ali izostanek menstruacije;
- otekanje dlani, stopal, nog;
- utrujenost ali gripi podobni simptomi;
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase.

Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov):

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

Občasni (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov):

- omedlevica;
- kožne reakcije, flebitis (vnetje vene) ali otekanje na mestu injiciranja;
- 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 s težkim dihanjem);
- 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 z 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 Teva Pharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je označen na škatli in vialah.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje viala koncentrata Docetaxel Teva Pharma

- Zdravilna učinkovina je docetaksel. Ena viala koncentrata zdravila vsebuje 80 mg docetaksela. En ml koncentrata vsebuje 27,73 mg docetaksela.
- Pomožni snovi sta polisorbat 80 in 25,1 % (m/m) brezvodnega etanola.

Kaj vsebuje viala z vehiklom

Voda za injekcije.

Izgled zdravila Docetaxel Teva Pharma in vsebina pakiranja

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumeni raztopina.

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemska

Izdelovalec

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

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Poljska

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

NAVODILA ZA PRIPRAVO KONCENTRATA IN VEHIKLA ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg

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

1. PRIPRAVEK

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, viskozna, rumena do rjavorumeni raztopina, ki vsebuje 27,73 mg brezvodnega docetaksela/ml v polisorbatu 80. Vehikel za zdravilo Docetaxel Teva Pharma je voda za injekcije.

2. PAKIRANJE

Zdravilo Docetaxel Teva Pharma je na voljo v vialah z enim odmerkom.

Vsaka škatla vsebuje eno vialo (80 mg) zdravila Docetaxel Teva Pharma in eno vialo ustreznega vehikla za zdravilo Docetaxel Teva Pharma v škatli.

Viale zdravila Docetaxel Teva Pharma morajo biti shranjene pri temperaturi do 25°C in zaščitene pred svetlobo.

Zdravila Docetaxel Teva Pharma ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vialah.

2.1 Viala z 80 mg docetaksela

- Viala z 80 mg docetaksela je 15 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Viala z 80 mg docetaksela vsebuje raztopino docetaksela v polisorbatu 80 s koncentracijo 27,73 mg/ml.

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

2.2 Viala z vehiklom za 80 mg docetaksela

- Viala z 80 mg vehikla za docetaksel je 15 ml viala iz prozornega stekla z zaporko iz brombutilne gume in pokrovčkom Flip Off.
- Sestava vehikla za docetaksel je voda za injekcije.

Ena viala z vehiklom vsebuje 5,12 ml vode za injekcije (polnilni volumen: 6,29 ml). Ta količina je določena glede na polnilni volumen vial zdravila Docetaxel Teva Pharma 80 g vial. Dodatek celotne vsebine vial z vehiklom vsebini vial zdravila Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrata za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

3. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

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

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

4. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO UPORABO

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Priprava raztopine za infundiranje

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

4.2.2 Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko (ne iz PVC-ja), v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za infundiranje. Če je potreben odmerek docetaksela večji od 200 mg, uporabite več infuzijskega vehikla, tako da končna koncentracija ne preseže koncentracije docetaksela 0,74 mg/ml.

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

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

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

5. ODSTRANJEVANJE

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet