

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg docetaksela.

Ena 2-ml viala vsebuje 20 mg brezvodnega docetaksela (10 mg/ml).

Ena 8-ml viala vsebuje 80 mg brezvodnega docetaksela (10 mg/ml).

Ena 16-ml viala vsebuje 160 mg brezvodnega docetaksela (10 mg/ml).

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 265 mg etanola, kar ustreza 26 vol %.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra brezbarvna do bledorumena raztopina.

pH 3,0–4,5, brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

Docetaxel Sandoz je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic z

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

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

Docetaxel Sandoz v kombinaciji z doksorubicinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, ki zaradi te bolezni še niso prejemale citotoksičnega zdravljenja.

Docetaxel Sandoz v monoterapiji je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih predhodno citotoksično zdravljenje ni bilo uspešno. Predhodna kemoterapija mora vključevati antraciklin ali alkilirajočo učinkovino.

Docetaxel Sandoz je indiciran v kombinaciji s trastuzumabom za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER-2 in ki predhodno niso bile zdravljene s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Docetaxel Sandoz v kombinaciji s kapecitabinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napreduvalim ali metastatskim rakom dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

Nedrobnocelični pljučni rak

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

Docetaxel Sandoz v kombinaciji s cisplatinom je indiciran za zdravljenje kirurško neodstranljivega, lokalno napreduvala ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri bolnikih, ki zaradi te bolezni še niso prejeli kemoterapije.

Rak prostate

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

Adenokarcinom želodca

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

Rak glave in vratu

Docetaxel Sandoz je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indiciran za induksijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napreduvalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Pri zdravljenju bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, je v primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona priporočena premedikacija s peroralnim deksametazonom 8 mg, 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.4).

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

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

Docetaxel dajemo v obliki enourne infuzije vsake tri tedne.

Rak dojke

Pri dopolnilnem zdravljenju bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in z negativnimi bezgavkami, je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m², apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m² in ciklofosfamidu 500 mg/m² vsake tri tedne v 6 ciklih (režim TAC) (glejte tudi »Prilagajanje odmerka med zdravljenjem«).

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji 100 mg/m². Kot zdravljenje prve izbire se docetaksel 75 mg/m² daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m²).

V kombinaciji s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m² vsake tri tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V osrednji raziskavi so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnje odmerke docetaksela so aplicirali takoj po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba, prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m² na tri tedne, kombiniran s kapecitabinom 1.250 mg/m² dvakrat na dan (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi enotedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki v preteklosti še niso prejeli kemoterapije, je priporočena shema odmerjanja docetaksela v odmerku 75 mg/m², ki mu takoj sledi cisplatin v odmerku 75 mg/m², apliciran v 30–60 minutah. Za zdravljenje po neuspešni predhodni na platinu temelječi kemoterapiji je priporočeni odmerek 75 mg/m² v monoterapiji.

Rak prostate

Metastatski, proti kastraciji odporen rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m². Neprekinjeno dajemo prednizon ali prednizolon v odmerku 5 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1).

Metastatski, hormonsko občutljiv rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m² na 3 tedne 6 ciklov. Nepretrgano je mogoče uporabljati 5 mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan.

Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m² v obliki enourne infuzije, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m² v obliki eno- do triurne infuzije (oboje samo 1. dan); temu sledi 5-fluorouracil 750 mg/m² na dan v obliki 24-urne stalne infuzije 5 dni, z začetkom ob koncu infuzije cisplatina.

Terapija se ponavlja na tri tedne. Pred aplikacijo cisplatina morajo bolniki prejeti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Za zmanjšanje tveganja za hematološke toksične učinke je treba profilaktično uporabiti G-CSF (glejte tudi »Prilagajanje odmerjanja med zdravljenjem«).

Rak glave in vratu

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

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi radioterapija (TAX 323)

Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m² v obliki enourne infuzije, ki ji v prvem dnevu zdravljenja sledi cisplatin 75 mg/m² v obliki enourne infuzije, temu pa sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku 750 mg/m² na dan pet dni. Ta terapevtska shema se uporablja vsake 3 tedne v 4 ciklihih. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija (TAX 324)

Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (če je kirurško neodstranljiv, če je verjetnost kirurške ozdravitve majhna ali v prizadevanju za ohranitev organa) ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije 1. dan, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni

infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila 1000 mg/m²/dan od 1. do 4. dneva. Ta shema zdravljenja se uporablja vsake 3 tedne v 3 ciklikih. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

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

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9$ celic/l.

Pri bolnikih, pri katerih so se med zdravljenjem z docetakselom pojavili febrilna nevtropenija, zmanjšanje števila nevtrofilcev na $< 0,5 \times 10^9$ celic/l za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali huda periferna nevropatija, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m² na 75 mg/m² oz. s 75 na 60 mg/m². Če se pri bolniku te reakcije pojavljajo tudi pri odmerku 60 mg/m², je treba zdravljenje prekiniti.

Dopolnilno zdravljenje raka dojke

Pri bolnicah, ki prejemajo docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid (TAC) za adjuvantno zdravljenje raka dojke, je treba upoštevati primarno profilakso z G-CSF. Bolnicam, pri katerih se razvije febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, moramo zmanjšati odmerek docetaksela na 60 mg/m² v vseh naslednjih ciklikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, moramo odmerek zmanjšati na 60 mg/m².

Sočasno zdravljenje s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma prejemajo docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in so imeli v predhodnem ciklusu zdravljenja najmanjše število trombocitov $< 25 \times 10^9$ celic/l, bolnikom, pri katerih se pojavi febrilna nevtropenija, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklikih zmanjšati na 65 mg/m². Za prilagoditve odmerjanja cisplatina glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sočasno zdravljenje s kapecitabinom

- Za prilagoditve odmerka kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.
- Pri bolnikih, pri katerih se prvič pojavijo toksični učinki 2. stopnje, ki trajajo še v času naslednjega zdravljenja z docetakselom/kapecitabinom, zdravljenje preložite, dokler se toksični učinki ne zmanjšajo na stopnjo od 0 do 1 ter znova uporabite 100 % prvotnega odmerka.
- Pri bolnikih, pri katerih se drugič pojavijo toksični učinki 2. stopnje ali prvič učinki 3. stopnje kadarkoli med ciklusom zdravljenja, zdravljenje preložite, dokler se toksični učinki ne zmanjšajo na stopnjo od 0 do 1, nato pa zdravljenje nadaljujte z docetakselom 55 mg/m².
- V primeru vsakega ponovnega pojava toksičnih učinkov ali pojava toksičnih učinkov 4. stopnje, odmerek docetaksela prekinite.

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

Sočasno zdravljenje s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavijo febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m². V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Bolniki ne smejo prejeti novih ciklusov zdravljenja z docetakselom, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na $> 1,5 \times 10^9$ celic/l in število trombocitov na $> 100 \times 10^9$ celic/l. Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4).

Priporočeno prilagajanje odmerka v primeru toksičnih učinkov pri bolnikih, ki prejemajo docetaksel sočasno s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

Toksični učinek	Prilagoditev odmerka
-----------------	----------------------

Driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
Stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Stomatitis/mukozitis 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikli opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

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

V osrednjih preskušanjih SCCHN pri bolnikih, pri katerih so se pojavili nevtropenični zapleti (ki vključuje dolgotrajno nevtropenijo, fibrilno nevtropenijo ali okužbo), so priporočali, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilakso (na primer med 6. in 15. dnem) uporablja G-CSF.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o samostojnem zdravljenju z docetakselom v odmerku 100 mg/m² je za bolnike, ki imajo povišano koncentracijo transaminaze (ALT, AST ali obe) nad 1,5-kratno zgornjo normalno vrednost (ZNV) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZNV, priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo serumski bilirubin > ZNV in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ZNV ter hkrati alkalno fosfatazo > 6-kratno ZNV, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni nujno potreben.

V osrednjih kliničnih preskušanjih docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike s koncentracijami ALT in/ali AST > 1,5 x ZNV ter hkrati s koncentracijo alkalne fosfataze > 2,5 x ZNV in bilirubina > 1 x ZNV; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksela se ne sme uporabljati, če ni nujno potreben. Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji za druge indikacije, ni podatkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe docetaksela pri otrocih z nazofaringealnim karcinomom, starih 1 mesec do manj kot 18 let, še ni bila potrjena.

Pri pediatrični populaciji uporaba tudi ni relevantna za naslednje indikacije: rak dojke, nedrobnocelični pljučni rak, rak prostate, rak želodca, rak glave in vratu. To ne vključuje manj diferenciranega nazofaringealnega karcinoma tip II in III.

Starejši bolniki

Glede na analizo farmakokinetike pri različnih populacijah ni posebnih navodil za uporabo pri starostnikih.

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

Način uporabe

Za navodila glede priprave in dajanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Docetaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹ celic/l.

Docetaksela 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 sočasno z docetakselom uporabljajo še druga zdravila, je treba upoštevati tudi njihove kontraindikacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju bolnikov z rakom dojke in nedrobnoceličnega pljučnega raka lahko tridnevna premedikacija s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat na dan), ki se začne 1 dan pred aplikacijo docetaksela, zmanjša pogostnost in resnost zastajanja tekočine ter resnost preobčutljivostnih reakcij; če ni kontraindicirana. Pri zdravljenju bolnikov z rakom prostate je premedikacija peroralni deksametazon 8 mg, apliciran 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Število nevtrofilcev najbolj upade povprečno po 7 dneh, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili intenzivno zdravljeni. Vsem bolnikom, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Bolniki smejo ponovno prejeti docetaksel šele, ko se število nevtrofilcev znova zveča na vrednost $\geq 1,5 \times 10^9$ celic/l (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija ($< 0,5 \times 10^9$ celic/l sedem ali več dni), je med naslednjimi cikli priporočljivo zmanjšati odmerek ali uporabiti ustrezne simptomatske ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so docetaksel prejemali sočasno s cisplatinom in 5-fluorouracilom (TCF), sta se febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba redkeje pojavili, če so profilaktično prejemali G-CSF. Bolniki, ki prejemajo TCF, morajo profilaktično prejemati G-CSF za zmanjšanje tveganja za nevtropenične zaplete (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba). Bolnike, ki prejemajo TCF, je treba skrbno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom (TAC), sta se febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba pojavili redkeje, kadar so bolniki prejeli primarno profilakso z G-CSF. Primarno profilakso z G-CSF je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo dodatno zdravljenje s TAC za raka dojke, za zmanjšanje tveganja za zapleteno nevtropenijo (febrilno nevtropenijo, dolgotrajno nevtropenijo ali nevtropenično okužbo). Bolnike, ki prejemajo TAC, je treba natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Gastrointestinalne reakcije

Previdnost je potrebna pri bolnikih z nevtropenijo, še posebej pri tveganjih za nastanek zapletov v prebavilih. Čeprav se je večina primerov pojavila med prvim ali drugim ciklom zdravljenja z docetakselom, se lahko enterokolitis razvije kadar koli in lahko privede do smrti že prvi dan, ko se pojavi. Bolnike je treba skrbno spremljati glede zgodnjih manifestacij resne gastrointestinalne toksičnosti (glejte poglavji 4.2, 4.4 "Hematologija" in 4.8).

Preobčutljivostne reakcije

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

Pri bolnikih, ki so kdaj imeli preobčutljivostno reakcijo na paklitaksel, lahko obstaja tveganje za pojav preobčutljivostne reakcije na docetaksel, vključno s hujšo preobčutljivostno reakcijo. Te bolnike je treba med uvedbo zdravljenja z docetakselom natančno spremljati.

Kožne reakcije

Na udih (dlane in podplatih) so opazili lokalni kožni eritem z edemi in poznejšim luščenjem kože. Poročali so tudi o hudih simptomih, npr. hudih izpuščajih s poznejšim luščenjem kože, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in jih natančno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba razmisliti o ukinitvi docetaksela.

Zastajanje tekočine

Bolnike s hudim zastajanjem tekočine, kot so plevralni izliv, perikardialni izliv in ascites, je treba skrbno spremljati.

Bolezni dihal

Poročali so o akutnem sindromu dihalne stiske, intersticijski pljučnici/pnevmonitisu, intersticijski bolezni pljuč, pljučni fibrozi in odpovedi dihal, ki so lahko povezani s smrtnim izidom. O primerih radiacijske pljučnice so poročali pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo.

Če se pljučni simptomi poslabšajo ali se pojavijo novi, je treba bolnike skrbno spremljati, takoj preiskati in ustrezno zdraviti. Dokler diagnoza ni na voljo je priporočljivo zdravljenje z docetakselom prekiniti. Zgodnja uporaba podpornih ukrepov lahko pomaga izboljšati stanje. Skrbno je treba oceniti korist nadaljevanja zdravljenja z docetakselom.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m² v monoterapiji, ki imajo koncentracijo serumske transaminaze (ALT, AST ali obeh) zvišano nad 1,5-kratno zgornjo normalno vrednost (ZNV) in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZNV, obstaja večja nevarnost hudih neželenih reakcij, kot so smrti zaradi zastrupitve (vključno s sepsa 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 odmerek docetaksela 75 mg/m², teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija serumskega bilirubina višja od ZNV in/ali koncentracija ALT in AST višja od 3,5-kratne ZNV ter hkrati povišana koncentracija alkalne fosfataze nad 6-kratno ZNV, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, razen če ni nujno potreben.

V osrednjem kliničnem preskušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike s koncentracijo ALT in/ali AST > 1,5 × ZNV ter hkrati s koncentracijo alkalne fosfataze > 2,5 × ZNV in bilirubina > 1 × ZNV; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksel se ne sme uporabljati, če ni nujno potreben. Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji za druge indikacije, ni podatkov.

Bolniki z okvaro ledvic

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

Živčni sistem

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

Kardiotoksičnost

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

Pri bolnicah, kandidatkah za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je treba opraviti osnovne 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 nadaljnje podrobnosti, prosimo, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

Okvara oči

Pri bolnikih, ki so se zdravili z docetakselom, so poročali o cistoidnemu makularnemu edemu (CMO). Bolniki s poslabšanjem vida morajo opraviti pravočasen in temeljit oftalmološki pregled. Če se odkrije CMO, moramo zdravljenje z docetakselom prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Drugi primarni malignomi

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

Sindrom tumorske lize

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

Drugo

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

Sočasni uporabi docetaksela z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonaviro, sakvinavirom, telitromicinom in vorikonazolom), se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Dodatna opozorila pri uporabi dopolnilne terapije raka dojke

Nevtropenični zapleti

Pri bolnicah, pri katerih se pojavijo nevtropenični zapleti (podaljšano nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo) je treba razmisliti o G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Gastrointestinalne reakcije

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

Kongestivno srčno popuščanje (KSP)

Bolnice je med zdravljenjem in v obdobju spremljanja po končanju zdravljenja treba nadzorovati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Pri bolnicah z rakom na dojki s pozitivnimi bezgavkami, zdravljenih s TAC režimom, je tveganje za CHF večje prvo leto po zdravljenju (glejte poglavji 4.8. in 5.1).

Bolnice s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami

Opažena korist pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami glede preživetja brez bolezni (DFS) in celotnega preživetja (OS) ni bila statistično pomembna, zato pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem za TAC pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami v zaključni analizi ni bilo v celoti dokazano (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Previdnost pri uporabi pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke

Pri bolnikih, starejših od 70 let, so podatki o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom omejeni.

Previdnost pri uporabi pri raku prostate, odpornem proti kastraciji

V študiji (TAX 327) je bilo od 333 bolnikov z rakom prostate, ki so prejeli docetaksel vsake tri tedne, 209 bolnikov starih 65 let ali več, 68 bolnikov pa je bilo starejših od 75 let. Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom vsake tri tedne, ki so bili starejši od 65 let, je bila incidenca pojavljanja z zdravljenjem povezanih sprememb na nohtih $\geq 10\%$ večja kot pri mlajših bolnikih. Incidenca z zdravljenjem povezane zvišane telesne temperature, driske, anoreksije in perifernih edemov je bila za $\geq 10\%$ višja pri bolnikih nad 75 let v primerjavi z mlajšimi od 65 let.

Previdnost pri uporabi pri adenokarcinomu želodca

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

Pomožne snovi

Zdravilo Docetaxel Sandoz vsebuje etanol

To zdravilo vsebuje 265 mg alkohola (etanola) v enem ml koncentrata za raztopino za infundiranje, kar ustreza 26 vol %. Količina v 1 ml tega zdravila ustreza 7 ml piva in 3 ml vina.

Odmerek tega zdravila 100 mg/m^2 , ki ga prejme odrasla oseba, ki tehta 70 kg, bi povzročil izpostavljenost etanolu približno 71 mg/kg , kar bi lahko povzročilo zvišanje koncentracije alkohola v krvi za približno $11,8 \text{ mg/100 ml}$.

Za primerjavo, za odraslo osebo, ki spiže kozarec vina ali 500 ml piva, je koncentracija etanola v krvi približno 50 mg/100 ml .

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

Škoduje osebam, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Upoštevati je treba možnost učinkov na osrednje živčevje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

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

Pri kombinaciji z zaviralci CYP3A4 se lahko zaradi znižane presnove pogostnost docetakselovih neželenih učinkov poveča. Če se sočasni uporabi močnega zaviralca CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina, indinavira, nefazodona, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina in vorikonazola) ni mogoče izogniti, je treba zagotoviti natančno klinično spremljanje in če je treba, prilagoditi odmerek docetaksela v času zdravljenja z močnim zaviralcem CYP3A4 (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetični študiji pri 7 bolnikih je sočasna uporaba docetaksela in močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola vodila do znatnega zmanjšanja očistka docetaksela za 49 %.

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so preučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se metabolizira s CYP3A4, prednizolon pa je znan induktor CYP3A4. Opazili niso nobenih statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

Nosečnost

O uporabi docetaksela pri nosečnicah ni podatkov. Dokazano je, da je docetaksel pri kuncih in podganah embriotoksičen in fetotoksičen ter da pri podganah zmanjšuje plodnost. Tako kot druga citotoksična zdravila docetaksel lahko škoduje plodu, če ga dajemo nosečnicam. Zato se docetaksela ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Količina alkohola v tem zdravilu in neželeni učinki zdravila lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.4 in 4.8). Zato je treba bolnike opozoriti na možen vpliv vsebnosti alkohola in neželenih učinkov tega zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji in svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se med zdravljenjem pojavijo ti neželeni učinki.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila za vse indikacije

Podatke o neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo docetaksela, so pridobili na podlagi:

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji prejeli 100 mg/m² docetaksela, 121 pa jih je prejelo 75 mg/m²;
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom;
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom;
- 92 bolnic, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom;
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom;
- 332 (TAX 327) bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni dogodki);
- 1276 bolnikov (744 s TAX 316 in 532 s GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni dogodki);
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v III. fazi študije in 79 bolnikov v II. fazi študije), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni dogodki);
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni dogodki).

Neželeni učinki so bili opisani po merilih »NCI Common Toxicity Criteria« (3. stopnja = G3, 3.–4. stopnja = G3/4, 4. stopnja = G4) z izrazjem COSTART in MedDRA.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisane neželene reakcije pri monoterapiji z docetakselom so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; do največjega znižanja je prišlo povprečno po 7 dneh, huda nevtropenija [$< 0,5 \times 10^9$ celic/l] pa je povprečno trajala 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravilo uporablja sočasno z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni neželeni dogodki (vseh stopenj) s pogostnostjo ≥ 10 %. V kraku raziskave, v katerem so bili bolniki zdravljeni s kombinacijo s trastuzumabom, je prišlo v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo docetaksel, do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %).

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

Pri docetakselu so pogosto opazili naslednje neželene reakcije:

Bolezni imunskega sistema

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

Bolezni živčevja

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

Bolezni kože in podkožja

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

Tabelarni seznam neželenih učinkov pri bolnicah z rakom dojke za docetaxsel 100 mg/m² v monoterapiji

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (G3/4: 5,7 %; vključno s sepsa in pljučnico, smrtne pri 1,7 %)	okužbe, povezane z nevtropenijo G4 (G3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G4: 76,4 %); anemija (G3/4: 8,9 %); febrilna nevtropenija	trombocitopenija (G4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (G3/4: 5,3 %)		

Presnovne in prehranske motnje	izguba apetita		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3: 4,1 %); periferna motorična nevropatija (G3/4: 4 %); motnje okušanja (huda oblika: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (G3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda oblika: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (G3/4: 5,3 %); driska (G3/4: 4 %); navzea (G3/4: 4 %); bruhanje (G3/4: 3 %)	zaprtost (huda oblika: 0,2 %); bolečina v trebuhu (huda oblika: 1 %); krvavitev v prebavilih (huda oblika: 0,3 %)	ezofagitis (huda oblika: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	izpadanje las; kožna reakcija (G3/4: 5,9 %); bolezni nohtov (huda oblika: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah (huda oblika: 1,4 %)	bolečine v sklepih	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (huda oblika: 6,5 %); astenija (huda oblika: 11,2 %); bolečina	reakcija na mestu infundiranja; ne kardialna bolečina v prsni (huda oblika: 0,4 %)	
Preiskave		G3/4 zvišana koncentracija bilirubina v krvi (< 5 %); G3/4 zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi (< 4 %); G3/4 zvišana koncentracija AST (< 3 %); G3/4 zvišana koncentracija ALT (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov pri bolnicah z rakom dojke za docetaksel 100 mg/m² v monoterapiji

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom kot monoterapijo v odmerku 100 mg/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 znašal več kot 1.000 mg/m² in srednji čas do odprave zastajanja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se kasneje 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 je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Tabelarični seznam neželenih učinkov pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč za docetaksel 75 mg/m² v monoterapiji

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (G3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G4: 54,2 %); anemija (G3/4: 10,8 %); trombocitopenija (G4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (blažje oblike)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (G3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (blažje oblike)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 3,3 %); stomatitis (G3/4: 1,7 %); bruhanje (G3/4: 0,8 %); driska (G3/4: 1,7 %)	zaprto
Bolezni kože in podkožja	alopecija; kožna reakcija (G3/4: 0,8 %);	bolezni nohtov (huda oblika: 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v mišicah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda oblika: 12,4 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 0,8 %); bolečina	
Preiskave		G3/4 zvišana koncentracija bilirubina v krvi (< 2 %)

Tabelarični seznam neželenih učinkov pri bolnicah z rakom dojke za docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (G3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G4: 91,7 %);		

	anemija (G3/4: 9,4 %); febrilna nevtropenija; trombocitopenija (G4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (G3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3: 0,4 %)	Periferna motorična nevropatija (G3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje; aritmija (blažje oblike)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 5%); stomatitis (G3/4: 7.8%); driska (G3/4: 6.2%); bruhanje (G3/4: 5%); zaprtost		
Bolezni kože in podkožja	alopecija; bolezni nohtov (huda oblika: 0,4 %); kožne reakcije (blažje oblike)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v mišicah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda oblika: 8,1 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 1,2 %); bolečina	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		G3/4 zvišana koncentracija bilirubina v krvi (< 2,5 %); G3/4 zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi (< 2,5 %)	G3/4 zvišana koncentracija AST (< 1 %); G3/4 zvišana koncentracija ALT (< 1 %)

Tabelarni seznam neželenih učinkov pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč za docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (G3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G4: 51,5 %); anemija (G3/4: 6,9 %); trombocitopenija (G4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (G3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		

Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3: 3,7 %); periferna motorična nevropatija (G3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (G3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (G3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 9,6 %); bruhanje (G3/4: 7,6 %); driska (G3/4: 6,4 %); stomatitis (G3/4: 2 %)	zaprtost	
Bolezni kože in podkožja	alopecija; bolezni nohtov (huda oblika: 0,7 %); kožna reakcija (G3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah (huda oblika: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda oblika: 9,9 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 0,7 %); zvišana telesna temperatura (G3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja; bolečina	
Preiskave		G3/4 zvišana koncentracija bilirubina v krvi (2,1 %); G3/4 zvišana koncentracija ALT (1,3 %)	G3/4 zvišana koncentracija AST (0,5 %); G3/4 zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi (0,3 %)

Tabelarni seznam neželenih učinkov pri bolnicah z rakom dojke za docetaksel 100 mg/m² v kombinaciji z trastuzumabom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G3/4: 32 %); febrilna nevtropenija (vključno z nevtropenijo, povezano s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotikov) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije; glavobol; motnje okušanja; hipestezija	
Očesne bolezni	povečano solzenje; vnetje očesne veznice	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa; faringolaringealna bolečina; nazofaringitis; dispneja;	

	kašelj; rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea; driska; bruhanje; zaprtost; stomatitis; dispepsija; bolečina v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija; eritem; izpuščaj; bolezni nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah; bolečine v sklepih; bolečine v okončinah; bolečine v kosteh; bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija; periferni edemi; pireksija; utrujenost; vnetje sluznice; bolečina; gripi podobno obolenje; bolečina v prsih; mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

Opis izbranih neželenih učinkov pri bolnicah z rakom dojke za docetaksel 100 mg/m² v kombinaciji s trastuzumabom

Srčne bolezni

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: Hematološka toksičnost je bila večja pri bolnicah, ki so dobivale trastuzumab in docetaksel, kot pri tistih, ki so dobivale samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 %; po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi. Pri bolnicah, zdravljenih s trastuzumabom (Herceptin®) in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnicah, ki so dobivale samo docetaksel).

Tabelarni seznam neželenih učinkov pri bolnicah z rakom dojke za docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		kandidoza v ustih (G3/4: < 1%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G3/4: 63 %); anemija (G3/4: 10 %)	trombocitopenija (G3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	izguba apetita (G3/4: 1 %); zmanjšan apetit	dehidracija (G3/4: 2 %)
Bolezni živčevja	motnje okušanja (G3/4: < 1%); parestezije (G3/4: < 1%)	omotica; glavobol (G3/4: < 1 %); periferna nevropatija
Očesne bolezni	povečano solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringolaringealna bolečina (G3/4: 2 %)	dispneja (G3/4: 1 %); kašelj (G3/4: < 1 %); krvavitev iz nosu (G3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (G3/4: 18 %); driska (G3/4: 14 %); navzea (G3/4: 6 %); bruhanje (G3/4: 4 %); zaprtost (G3/4: 1 %); bolečina v trebuhu (G3/4: 2 %);	bolečina v zgornjem delu trebuha; suha usta

	dispepsija	
Bolezni kože in podkožja	sindrom dlani in stopal (G3/4: 24%); alopecija (G3/4: 6 %); bolezni nohtov (G3/4: 2 %)	dermatitis; eritemski izpuščaj (G3/4: < 1%); obarvanje nohtov; oniholiza (G3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah (G3/4: 2 %); bolečine v sklepih (G3/4: 1 %)	bolečine v okončinah (G3/4: < 1 %); bolečine v hrbtu (G3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (G3/4: 3 %); pireksija (G3/4: 1 %); utrujenost/šibkost (G3/4: 5 %); periferni edemi (G3/4: 1 %)	letargija; bolečina
Preiskave		povečanje telesne mase; G3/4 povišana koncentracija bilirubina v krvi (9 %)

Tabelarični seznam neželenih učinkov pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, odpornim na kastracijo, za docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (G3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G3/4: 32 %); anemija (G3/4: 4,9 %)	trombocitopenija (G3/4: 0,6 %); febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (G3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (G3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3/4: 1,2 %); motnje okušanja (G3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (G3/4: 0 %)
Očesne bolezni		povečano solzenje (G3/4: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (G3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev iz nosu (G3/4: 0 %); dispneja (G3/4: 0, 6 %); kašelj (G3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 2.4%); driska (G3/4: 1.2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9 %); bruhanje (G3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija; bolezni nohtov (blažje oblike)	eksfoliativni izpuščaj (G3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v sklepih (G3/4: 0,3 %); bolečine v mišicah (G3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (G3/4: 3,9 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 0,6 %)	

Tabelarični seznam neželenih učinkov za dodatno zdravljenje z docetakselom 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnikih z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – zbrani podatki

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

Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (G3/4: 2,4 %); nevtropenična okužba (G3/4: 2,6%)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (G3/4: 3%); nevtropenija (G3/4: 59,2 %); trombocitopenija (G3/4: 1,6%); febrilna nevtropenija (G3/4: NA)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (G3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (G3/4: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	motnje okušanja (G3/4: 0,6 %); periferna senzorična nevropatija (G3/4: 0,1 %)	periferna motorična nevropatija (G3/4: 0 %);	omedlevica (G3/4: 0 %); nevtoksičnost (G3/4: 0%); somnolenca (G3/4: 0%)
Očesne bolezni	vnetje očesne veznice (G3/4: 0,1 %)	povečano solzenje (G3/4: 0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (G3/4: 0,2 %)	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (G3/4: 0,5 %)	hipotenzija (G3/4: 0 %) flebitis (G3/4: 0 %)	limfni edem (G3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (G3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 5 %); stomatitis (G3/4: 6 %); bruhanje (G3/4: 4,2 %); driska (G3/4: 3,4 %); zaprtost (G3/4: 0,5 %)	bolečina v trebuhu (G3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (dolgotrajno < 3%); bolezni kože (G3/4: 0,6 %); bolezni nohtov (G3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v mišicah (G3/4: 0,7 %); bolečine v sklepih (G3/4: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (G3/4: NA)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (G3/4: 10 %); zvišana telesna temperatura (G3/4: NA); periferni edemi (G3/4: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje telesne mase (G3/4: 0 %); zmanjšanje telesne mase (G3/4: 0,2%)	

Opis izbranih neželenih učinkov za adjuvantno terapijo z docetakselom 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805)

Bolezni živčevja

V študiji TAX316 se je pri 84 bolnicah (11,3 %) v kraku TAC in pri 15 bolnicah (2 %) v kraku FAC med zdravljenjem pojavila periferna senzorična nevropatija, ki je trajala še med obdobjem

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

Srčne bolezni

V študiji TAX316 je pri 26 bolnicah (3,5 %) v kraku s TAC režimom in pri 17 bolnicah (2,3 %) v kraku s FAC režimom prišlo do kongestivnega srčnega popuščanja. Pri vseh bolnicah, z izjemo ene v vsakem kraku, so kongestivno srčno popuščanje diagnosticirali več kot 30 dni po obdobju zdravljenja. V kraku s TAC režimom sta zaradi srčnega popuščanja umrli dve bolnici, v kraku s FAC režimom pa so zaradi srčnega popuščanja umrle 4 bolnice.

V študiji GEICAM 9805 je pri 3 bolnicah (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicah (0,6 %) v kraku FAC v obdobju spremljanja prišlo do kongestivnega srčnega popuščanja.

Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) ni imela kongestivnega srčnega popuščanja (KSP) nobena bolnica v kraku TAC in 1 bolnica v kraku FAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije, še trajajoče KSP pa so zabeležili pri 1 bolnici (0,2 %) v kraku FAC.

Bolezni kože in podkožja

V študiji TAX316 so o alopeciji, ki je bila po zaključku kemoterapije še vedno prisotna v obdobju spremljanja, poročali pri 687 od 744 bolnic (92,3 %) v kraku s TAC režimom in pri 645 od 736 bolnic (87,6%) v kraku s FAC režimom.

Ob zaključku obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let), so alopecijo, ki je še trajala, ugotavljali pri 29 bolnicah (3,9 %) v kraku s TAC režimom in pri 16 bolnicah (2,2 %) v kraku s FAC režimom.

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

Motnje reprodukcije in bolezni dojk

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

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V študiji TAX316 so periferne edeme, ki so se pojavili med obdobjem zdravljenja in so trajali še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, opažali pri 119 od 744 bolnic v kraku TAC (16,0 %) in pri 23 od 736 bolnic v kraku FAC (3,1 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) je v kraku TAC periferne edeme še vedno imelo 19 bolnic (2,6 %), v kraku FAC pa 4 bolnice (0,5 %). V študiji TAX316 so limfedem, ki se je pojavil med obdobjem zdravljenja in je trajal še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 11 od 744 bolnic v kraku TAC (1,5 %) in pri 1 od 736 bolnic v kraku FAC (0,1 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajoč limfedem opažali pri 6 bolnicah v kraku TAC (0,8 %) in pri 1 bolnici v kraku FAC (0,1 %). V študiji TAX316 so astenijo, ki se je pojavila med obdobjem zdravljenja in je trajala še med obdobjem spremljanja po koncu kemoterapije, zabeležili pri 236 od 744 bolnicah v kraku TAC (31,7

%) in pri 180 od 736 bolnicah v kraku FAC (24,5 %). Na koncu spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 8 let) so še trajajočo astenijo opazali pri 29 bolnicah v kraku TAC (3,9 %) in pri 16 bolnicah v kraku FAC (2,2 %).

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

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

Akutna levkemija / Mielodisplastični sindrom

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

Po 10-letnem obdobju spremljanja v študiji GEICAM 9805 se je akutna levkemija pojavila pri 1 od 532 (0,2 %) bolnic v kraku TAC. O nobenem takem primeru niso poročali pri bolnicah v kraku FAC. Niti v prvi niti v drugi zdravljeni skupini pri nobeni bolnici niso ugotovili mielodisplastičnega sindroma.

Nevtropenični zapleti

Razpredelnica spodaj kaže, da se je pogostnost pojavljanja nevtropenije 4. stopnje, febrilne nevtropenije in nevtropenične okužbe pri bolnicah, ki so bile deležne primarne G-CSF profilakse po tem, ko je postala obvezna v kraku s TAC režimom, zmanjšala - GEICAM študija.

Nevtropenični zapleti pri bolnicah, ki so prejemale TAC s primarno G-CSF profilakso ali brez nje (GEICAM 9805)

	<u>Brez primarne G-CSF profilakse</u> (n = 111) n (%)	<u>S primarno G-CSF profilakso</u> (n = 421) n (%)
<u>Nevtropenija (4. stopnje)</u>	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna nevtropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Nevtropenična okužba	14 (12,6)	21 (5,0)
Nevtropenična okužba (3. - 4. stopnje)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabelarični seznam neželenih učinkov pri adenokarcinomu želodca za docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba; okužba (G3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (G3/4: 20,9 %); nevtropenija (G3/4: 83,2 %); trombocitopenija (G3/4: 8,8 %); febrilna nevtropenija	

Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (G3/4: 1,7 %)	
Presnovne in prehranske motnje	izguba apetita (G3/4: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3/4: 8,7 %)	omotica (G3/4: 2,3 %); periferna motorična nevropatija (G3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		povečano solzenje (G3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		motnje sluha (G3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (G3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (G3/4: 19,7 %); navzea (G3/4: 16 %); stomatitis (G3/4: 23,7 %); bruhanje (G3/4: 14,3 %)	zaprtost (G3/4: 1,0 %); bolečine v prebavilih (G3/4: 1,0 %); ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (G3/4: 4,0 %)	srbeč izpuščaj (G3/4: 0,7 %); bolezni nohtov (G3/4: 0,7 %); luščenje kože (G3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (G3/4: 19,0 %); zvišana telesna temperatura (G3/4: 2,3 %); zastajanje tekočine (hudo / življenje ogrožajoče: 1 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov pri adenokarcinomu želodca za docetaksel 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

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 (pri 10,7 % ciklusov zdravljenja). 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 % bolnikov, ki so dobivali profilakso z G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki je niso (glejte poglavje 4.2).

Tabelarni seznam neželenih učinkov pri raku glave in vratu za docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi radioterapija (TAX 323)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (G3/4: 6,3 %); nevtropenična okužba		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (G3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G3/4: 76,3 %); anemija (G3/4: 9,2 %); trombocitopenija (G3/4: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (blažje oblike)	
Presnovne in prehranske motnje	izguba apetita (G3/4: 0,6 %)		

Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija; periferna senzorična nevropatija (G3/4: 0,6 %)	omotica	
Očesne bolezni		povečano solzenje; vnetje očesne veznice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		motnje sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (G3/4: 1,7 %)	aritmija (G3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		bolezen ven (G3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 0,6 %); stomatitis (G3/4: 4,0 %); driska (G3/4: 2,9 %); bruhanje (G3/4: 0,6 %)	zaprto; ezofagitis/disfagija/ odinofagija (G3/4: 0,6 %); bolečina v trebuhu; dispepsija; krvavitev v prebavilih (G3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (G3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj; suha koža; luščenje kože (G3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v mišicah (G3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (G3/4: 3,4 %); zvišana telesna temperatura (G3/4: 0,6 %); zastajanje tekočine; edemi		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (G3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (G3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (G3/4: 83,5 %); anemija (G3/4: 12,4 %); trombocitopenija (G3/4: 4,0 %); febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	izguba apetita (G3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (G3/4: 0,4 %); periferna senzorična nevropatija (G3/4: 1,2 %)	omotica (G3/4: 2,0 %); periferna motorična nevropatija (G3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		povečano solzenje	vnetje očesne veznice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	motnje sluha (G3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (G3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzea (G3/4: 13,9 %); stomatitis (G3/4: 20,7 %); bruhanje (G3/4: 8,4 %); driska (G3/4: 6,8 %); ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 12,0 %); zaprtost (G3/4: 0,4 %)	dispepsija (G3/4: 0,8 %); bolečina v prebavilih (G3/4: 1,2 %); krvavitev v prebavilih (G3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (G3/4: 4,0 %); srbeč izpuščaj	suha koža; luščenje kože	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v mišicah (G3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (G3/4: 4,0 %); zvišana telesna temperatura (G3/4: 3,6 %); zastajanje tekočine (G3/4: 1,2); edemi (G3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

Izkušnje v obdobju trženja

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki so predhodno imeli preobčutljivostne reakcije na paklitaksel, so bile zabeležene preobčutljivostne reakcije na docetaksel (neznana pogostnost).

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 so poročali o solzenju z vnetjem veznice ali brez njega ter o obstrukciji solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem. Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom, so poročali o primerih cistoidnega makularnega edema (CMO).

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Poročali so o redkih primerih ototoksičnosti, okvar sluha in/ali poslabšanja sluha.

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

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

Žilne bolezni

Redko so poročali o venskih trombembolijah.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redko so poročali o akutnem sindromu dihalne stiske in primerih intersticijske pljučnice/pnevmonitisa, intersticijske bolezni pljuč, pljučni fibrozi in odpovedi dihanja, ki je včasih bilo smrtno. Poročali so o redkih primerih radiacijskega pnevmonitisa pri bolnikih, pri katerih se je sočasno izvajala radioterapija.

Bolezni prebavil

Poročali so o redkih primerih enterokolitisa, vključno s kolitisom, ishemičnim kolitisom in nevtropeničnim enterokolitisom, z možnim smrtnim izidom (pogostnost ni znana).

Poročali so o redkih primerih dehidracije zaradi gastrointestinalnih dogodkov, vključno z enterokolitisom in perforacijo prebavil. Poročali so o redkih primerih ileusa in zapore črevesa.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Poročali so o zelo redkih primerih hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, predvsem pri bolnikih z že prisotnimi obolenji jeter.

Bolezni kože in podkožja

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o kožnem eritematoznem lupusu, o buloznih erupcijah, npr. o multifornnem eritemu in o hudih kožnih neželenih učinkih kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP). V nekaterih primerih so k pojavu teh učinkov lahko prispevali sočasni dejavniki.

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah, podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfni edem. Poročali so o primerih dalj časa trajajoče alopecije (neznana pogostnost).

Bolezni sečil

Poročali so ledvični insuficienci in odpovedi ledvic. Pri približno 20 % teh primerov ni bilo prisotnih nobenih dejavnikov tveganja za akutno odpoved ledvic, kot so sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil in prebavne motnje.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redko so poročali o pojavu pomnjenja obsevanja.

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

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

Presnovne in prehranske motnje

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

Mišično-skeletna motnja

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

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstaja nekaj poročil o prevelikem odmerjanju. Pri prevelikem odmerjanju docetaksela ni znanega protisredstva. 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 zaviranje delovanja kostnega mozga, periferni nevtrotoksični učinki in mukozitis. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, ki so potrebni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), taksani, oznaka ATC: L01CD02

Mehanizem delovanja

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

In vitro docetaksel dokazano moti celično mikrotubulno mrežje, ki ima bistven pomen pri mitozni interfaznem celičnem delovanju.

Farmakodinamični učinki

In vitro je ugotovljeno, da docetaksel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam.

Docetaxel doseže visoko znotrajcelično koncentracijo in se v celici dolgo časa zadržuje. Nadalje je ugotovljeno, da docetaxel deluje na nekatere, a ne na vse celične linije s pretirano izraženim glikoproteinom P, ki ga kodira gen za odpornost proti več zdravilom. *In vivo* docetaxel ni odvisen od sheme in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja proti napredovalim mišjim in človeškim transplantiranim tumorjem.

Klinična učinkovitost in varnost

Rak dojke

DOCETAKSEL v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: dopolnilno zdravljenje

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

Podatki iz mnogocentričnega, odprtega, randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za dopolnilno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem $\geq 80\%$, starih od 18 do 70 let. Po razslojitvi glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic naključno razporejenih v skupino, ki je prejela docetaksela 75 mg/m^2 , apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 (krak TAC), ali v skupino, ki je prejela doksorubicin 50 mg/m^2 , ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m^2 in ciklofosfamid 500 mg/m^2 (krak FAC). Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne v 6 ciklih. Docetaxel so aplicirali v enourni infuziji, vsa ostala zdravila pa v obliki intravenskega bolusa na prvi dan zdravljenja. Bolnice, ki so doživele nevtropenične zaplete (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso prejele G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 zaporednih dni, z začetkom na 5. dan vsakega cikla, ali enakovredno profilakso. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg na dan. Dopolnilna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69% bolnic, ki so prejemale TAC, in 72% bolnic, ki so prejemale FAC. Opravljeni sta bili dve vmesni analizi in ena končna analiza. Prva vmesna analiza je bila načrtovana 3 leta po datumu, ko je bila v študijo vključena polovica bolnic. Druga vmesna analiza je bila narejena po tem, ko so skupno zabeležili 400 primarnih opazovanih dogodkov preživetje brez bolezni (disease-free survival - DFS); tako je bilo med obdobjem spremljanja, katerega mediana vrednost je znašala 55 mesecev. Končna analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10 letnem nadaljnjem spremljanju (razen če je pri njih prišlo do DFS dogodka ali pa že prej nadaljnje spremljanje pri njih ni bilo več mogoče). Kar zadeva učinkovitost je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez bolezni (DFS), sekundarni opazovani dogodek pa celokupno preživetje (OS).

Končna analiza je bila opravljena po obdobju, katerega dejanska mediana vrednost je znašala 96 mesecev. Dokazano je bilo bistveno daljše preživetje brez bolezni v kraku TAC v primerjavi s krakom FAC. Pogostnost pojavljanja recidivov po 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (39% proti 45%), t.j. absolutno zmanjšanje tveganja za 6% ($p = 0,0043$). Tudi celokupno preživetje po 10 letih je bilo statistično pomembno večje pri TAC v primerjavi s FAC (76% , oziroma 69%), t.j. zmanjšanje absolutnega tveganja za smrt za 7% ($p = 0,002$). Ker korist, ki so ugotovili pri bolnicah s 4 ali več bezgavkami kar zadeva DFS in OS ni bila statistično pomembna, pozitivno razmerje korist/tveganje za TAC pri bolnicah s 4 ali več bezgavkami pri končni analizi ni bilo v celoti dokazano.

Na splošno rezultati študije dokazujejo ugodno razmerje med koristmi in tveganji pri TAC v primerjavi s FAC.

Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih:

		Preživetje brez bolezni	Celokupno preživetje
--	--	--------------------------------	-----------------------------

Podskupina bolnikov	Število bolnikov	Razmerje ogroženosti*	95 % IZ	p =	Razmerje ogroženosti*	95 % IZ	p =
Število pozitivnih bezgavk							
	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
Splošno	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
1-3	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746
4+							

* Razmerje ogroženosti manj kot 1 pomeni, da je TAC režim povezan z daljšim preživetjem brez bolezni in s celokupnim preživetjem v primerjavi s FAC režimom

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, primernih za prejemanje kemoterapije. 1060 bolnic je bilo naključno razporejenih na prejemanje bodisi docetaksela 75 mg/m², apliciranega v 1 urni infuziji po doksorubicinu 50 mg/m² in ciklofosfamid 500 mg/m² (539 bolnic v kraku TAC), bodisi doksorubicina 50 mg/m², ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m² in ciklofosfamid 500 mg/m² (521 bolnic v kraku FAC), kot adjuvantnega zdravljenja operabilnega raka dojke z negativnimi bezgavkami pri bolnicah z velikim tveganjem recidiva po St. Gallenskih merilih 1998 (velikost tumorja >2 cm in/ali negativni ER in PR in/ali visoka histološka/jedrna stopnja (2.do 3. stopnja) in/ali starost <35 let). Obe shemi so dajali enkrat na 3 tedne 6 ciklov. Docetaksel je bil uporabljen v 1-urni infuziji, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan na vsake tri tedne. Primarna profilaktična uporaba G-CSF je postala v kraku TAC obvezna po randomizaciji 230 bolnic. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso z GCSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imele pozitivne ER in/ali PgR, v zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljena v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Izvedena je bila ena primarna analiza in ena posodobitev analize. Primarna analiza je bila zaključena, ko so vse bolnice spremljali več kot 5 let (mediani čas spremljanja 77 mesecev). Posodobljena analiza je bila zaključena, ko so pri vseh bolnicah opravili pregled po 10-letnem spremljanju (mediani čas spremljanja 10 let in 5 mesecev) (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so bile prej izgubljene spremljanju). Preživetje brez bolezni (DFS) je bilo primarni opazovani dogodek in celotno preživetje (OS) sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Pri medianem času spremljanja 77 mesecev je bilo preživetje brez bolezni v kraku TAC dokazano značilno daljše kot v kraku FAC. Prejemnice TAC so imele 32 % manjše tveganje za recidiv kot prejemnice FAC (razmerje ogroženosti = 0,68, 95 % CI (0,49-0,93), p = 0,01). Pri medianem času spremljanja 10 let in 5 mesecev so imele bolnice, zdravljene s TAC v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s FAC, manjše tveganje za recidiv za 16,5% (razmerje ogroženosti = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Podatki DFS niso bili statistično značilni, vendar so nakazovali pozitivni trend v korist TAC.

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

Pri medianem času spremljanja 10 let in 5 mesecev so imele bolnice, zdravljene s TAC, 9% zmanjšano tveganje za smrt v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi s FAC; (razmerje ogroženosti = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Stopnja preživetja je bila 93,7 % v kraku TAC in 91,4 % v kraku FAC ob zaključku 8-letnega spremljanja, ter 91,3% v kraku TAC in 89% v kraku FAC ob zaključku 10-letnega spremljanja.

Pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem za TAC v primerjavi s FAC je ostalo nespremenjeno.

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

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

Poskupina bolnic	Število bolnic, zdravljenih s TAC	Preživetje brez bolezni	
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
Celotno	539	0,68	0,49-0,93
Starostna kategorija 1			
<50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥50 let	279	0,67	0,43-1,05
Starostna kategorija 2			
<35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥35 let	497	0,73	0,52-1,01
Stanje hormonskih receptorjev			
Negativno	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivno	344	0,62	0,4-0,97
Velikost tumorja			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološka stopnja			
1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo)	64	0,79	0,24-2,6
2. stopnja	216	0,77	0,46-1,3
3. stopnja	259	0,59	0,39-0,9
Menopavzni status			
Pred menopavzo	285	0,64	0,40-1
Po menopavzi	254	0,72	0,47-1,12

*razmerje ogroženosti (TAC/FAC) manj kot 1 pomeni, da je TAC režim povezan z daljšim preživetjem brez bolezni kot FAC režim.

Opravljene so bile eksplorativne analize podskupin glede preživetja brez bolezni, ki izpolnjujejo St. Gallenska merila 2009 za kemoterapijo – (populacija z namenom zdravljenja - ZNZ). Predstavljene so spodaj:

	TAC	FAC	Razmerje ogroženosti	
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95% IZ)	Vrednost-p

Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0.434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0.42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid
 FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid
 IZ = interval zaupanja; ER = estrogenski receptor
 PR = progesteronski receptor
^a ER/PR-negativno ali 3. stopnja ali velikost tumorja >5 cm

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

DOCETAKSEL v monoterapiji

Izvedli so dve randomizirani komparativni študiji III. faze z docetakselom v priporočenih odmerkih in shemi zdravljenja 100 mg/m² na 3 tedne, ki sta vključevali skupno 326 bolnic z rakom dojke po neuspešnem zdravljenju z alkilirajočimi učinkovinami in 392 bolnic z rakom dojke po neuspešnem zdravljenju z antraciklini.

Pri bolnicah po neuspelem alkilirajočem zdravljenju 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 (docetaksel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov, $p = 0,54$), je pa zvečal delež odziva na zdravljenje (52 % v primerjavi s 37 %, $p = 0,01$) in skrajšal čas do odziva (12 tednov v prim. s 23 tedni, $p = 0,007$). Pri treh bolnicah (2 %), ki so prejemale docetaksel, so zdravljenje prekinili zaradi zastajanja tekočine, pri 15 prejemnicah (9 %) doksorubicina pa zaradi kardiotoksičnih učinkov (trije primeri smrtnega kongestivnega 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 zvečal delež odziva (33 % v primerjavi z 12 %, $p < 0,0001$), podaljšal čas do napredovanja (19 tednov v primerjavi z 11 tedni, $p = 0,0004$) in podaljšal čas celotnega preživetja (11 mesecev v primerjavi 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).

Opravljen je bila odprta mnogocentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije docetaksela in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo naključno razporejenih bodisi za monoterapijo z docetakselom 100 mg/m² v enurni infuziji bodisi za paklitaksel 175 mg/m² v 3-urni infuziji. Obe shemi so aplicirali enkrat na 3 tedne.

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

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

DOCETAKSEL v kombinaciji z doksorubicinom

Opravljen je bil ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so primerjali kombinacijo doksorubicina (50 mg/m²) in docetaksela (75 mg/m²) (krak AT) s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali prvi dan vsakega 3. tedna.

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

V tem preskušanju so v kraku AT v primerjavi s krakom AC pogosteje opazili: hudo nevtropenijo (90 % v primerjavi z 68,6 %), febrilno nevtropenijo (33,3 % v primerjavi z 10 %), okužbe (8 % v primerjavi z 2,4 %), drisko (7,5 % v primerjavi z 1,4 %), astenijo (8,5 % v primerjavi z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v primerjavi z 0 %). Po drugi strani je bila huda anemija pogostejša v kraku AC kot v kraku AT (15,8 % v primerjavi z 8,5 %); pogostejši so bili tudi hudi kardiotoksični učinki: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v primerjavi z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF ≥ 20 % (13,1 % v primerjavi s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF ≥ 30 % (6,2 % v primerjavi z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

DOCETAKSEL v kombinaciji s trastuzumabom

Docetaksel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele v tumorju pretirano izražen HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Sto šestinosemdeset bolnic je bilo naključno razporejeno v skupino, ki je prejela docetaksel (100 mg/m²) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je predhodno prejelo dopolnilno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje pozitivnosti na HER2 v tem osrednjem preskušanju je bila imunohistokemija (IHK). Manjši delež bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tem preskušanju je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja preglednica:

Parameter	Docetaksel in trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ n = 94
Delež odziva (95 % IZ)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Srednji čas trajanja odziva (v mesecih) (95 % IZ)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
Srednji ČDN (v mesecih) (95 % IZ)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Srednji čas preživetja (v mesecih) (95 % IZ)	30,5 ² (26,8–n. o.)	22,1 ² (17,6–28,9)

ČDN = čas do napredovanja; »n. o.« pomeni, da časa niso mogli oceniti oziroma še ni bil dosežen

¹ Celotna množica za analizo (z-namenom-zdravljenja)

² Ocenjen srednji čas preživetja

DOCETAKSEL v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki mnogocentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije, ki je vključevala antraciklin. V tem preskušanju so 255 bolnic naključno razporedili na skupino, ki se je zdravila z docetakselom (75 mg/m² v enourni intravenski infuziji na 3 tedne) in skupino, ki se je zdravila s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, čemur je sledil enotedenski premor). 256 bolnic so naključno razporedili na skupino za zdravljenje s samim docetakselom (100 mg/m² v enourni intravenski infuziji na 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin ($p = 0,0126$). Srednji čas preživetja je bil 442 dni (docetaksel + kapecitabin) v primerjavi s 352 dnevi (samo docetaksel). Celotna objektivna deleža odziva v vsej randomizirani populaciji (ocena raziskovalca) sta bila 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) in 29,7 % (samo docetaksel), $p = 0,0058$. Čas do napredovanja boleznij je bil v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin boljši ($p < 0,0001$). Srednji čas do napredovanja je bil 186 dni (docetaksel + kapecitabin) v primerjavi s 128 dnevi (samo docetaksel).

Nedrobnocelični pljučni rak

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

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v primerjavi 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, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m², so rabili manj morfijskih analgetikov ($p < 0,01$), nemorfijskih analgetikov ($p < 0,01$), drugih z boleznijo povezanih zdravil ($p = 0,06$) in radioterapije ($p < 0,01$) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

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

DOCETAKSEL v kombinaciji z zdravili na osnovi platine pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo

V preskušanju III. faze so 1.218 bolnikov s kirurško neodstranljivim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli status telesne zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, naključno razporedili 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 ciklusa sledil cisplatin 100 mg/m².

Podatke o preživetju, srednje čase do napredovanja in deleže odziva v dveh krakih te raziskave prikazuje naslednja preglednica:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistična analiza
Skupno preživetje (primarni opazovani dogodek): srednji čas preživetja (v mesecih)	11,3	10,1	razmerje ogroženosti: 1,122 [97,2% IZ: 0,937; 1,342]*
enoletno preživetje (%)	46	41	razlika zdravljenj: 5.4 % [95% IZ: -1,1; 12,0]
dvoletno preživetje (%)	21	14	razlika zdravljenj: 6.2 % [95% IZ: 0,2; 12,3]
Srednji čas do napredovanja (v tednih):	22,0	23,0	razmerje ogroženosti: 1.032 [95% IZ: 0.876; 1.216]

Celotni delež odziva (%):	31,6	24,5	razlika v zdravljenj: 7.1 % [95% IZ: 0,7; 13,5]
---------------------------	------	------	--

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

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali spremembe bolečin, celotno oceno kakovosti življenja z vprašalnikom EuroQoL-5D in Lung Cancer Symptom Scale in spremembe statusa telesne zmogljivosti po Karnofskem. Rezultati teh opazovanih dogodkov so podpirali rezultate primarnih opazovanih dogodkov.

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

Rak prostate

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

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

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

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel vsake tri tedne, je bilo skupno preživetje značilno daljše v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z mitoksantronom. Podaljšanje preživetja v kraku s tedenskim docetakselom ni bilo statistično značilno v primerjavi s kontrolnim krakom z mitoksantronom. Končna učinkovitost zdravljenja v krakih raziskave z docetakselom v primerjavi s kontrolnim krakom je povzeta v spodnji preglednici:

Opazovani dogodek	Docetaksel vsake 3 tedne	Docetaksel vsak teden	Mitoksantron vsake 3 tedne
Število bolnikov	335	334	337
Srednji čas preživetja (v mesecih)	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 ogroženosti	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	—
95% IZ	0,0094	0,3624	—
p-vrednost [†] *			
Število bolnikov	291	282	300
Stopnja odziva PSA** (%)	45,4 (39,5–51,3)	47,9 (41,9–53,9)	31,7 (26,4–37,3)
95% IZ			
p-vrednost*	0,0005	<0,0001	—
Število bolnikov	153	154	157
Stopnja odziva bolečine (%)	34,6 (27,1–42,7)	31,2 (24,0–39,1)	21,7 (15,5–28,9)
95% IZ			
p-vrednost*	0,0107	0,0798	—
Število bolnikov	141	134	137
Stopnja odziva tumorja (%)	12,1 (7,2–18,6)	8,2 (4,2–14,2)	6,6 (3,0–12,1)
95% IZ			
p-vrednost*	0,1112	0,5853	—

[†]stratificirani log-rang test

*Prag statistične značilnosti = 0,0175

**PSA: prostatični specifični antigen

Ker je docetaksel pri tedenski uporabi pokazal nekoliko boljši varnostni profil kot docetaksel vsake tri tedne, je možno, da bi določenim bolnikom koristila uporaba docetaksela vsak teden.

Statističnih razlik med različnimi skupinami bolnikov »Global Quality of Life« niso odkrili.

Adenokarcinom želodca

Opravljen je bilo mnogocentrično, odprto, randomizirano preskušanje za ovrednotenje varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno telesne zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m² 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m² 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m² 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m² na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne. V kraku s TCF je bilo povprečno število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate učinkovitosti povzema spodnja preglednica:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

Opazovani dogodek	TCF n = 221	CF n = 224
Srednji ČDN (v mesecih) (95% IZ)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Razmerje ogroženosti (95% IZ) * p-vrednost	1,473 (1,189–1,825) 0,0004	
Srednji čas preživetja (v mesecih) (95% IZ)	9,2 (8,38–10,58)	8,6 (7,16–9,46)
2-letna ocena (%)	18,4	8,8
Razmerje ogroženosti (95% IZ) * p-vrednost	1,293 (1,041–1,606) 0,0201	
Skupna stopnja odziva (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vrednost	0,0106	
Napredujoča bolezen kot najboljši splošni odziv (IZ)	16,7	25,9

*nestratificiran log-rang test

Analiza podskupin glede na starost, spol in raso dosledno kaže prednost kraka raziskave TCF pred krakom CF.

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

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

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija s sledečo radioterapijo (TAX323)

Varnost in učinkovitost zdravila docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v mnogocentričnem odprtem randomiziranemu preskušanju faze III (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po SZO 0 ali 1 randomizirali v enega od dveh krakov zdravljenja. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/m², ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m², temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. To shemo so uporabili v 4 ciklih vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ($\geq 25\%$ zmanjšanje dvorazsežnostno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tednov in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov dobivali radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku študije so dobili cisplatin (P) 100 mg/m², ki mu je sledil 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² na dan 5 dni. To terapevtsko shemo so uporabljali vsake tri tedne za 4 cikle, če so po 2 ciklih opazili vsaj manjši odziv ($\geq 25\%$ zmanjšanje dvorazsežnostno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije po minimalnem intervalu 4 tednov in maksimalnem intervalu 7 tednov so bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvecionalno frakcijo (1,8–2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66–70 Gy), ali s pospešenimi/hiperfrakcioniranimi shemami obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška odstranitev je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki v kraku TPF so prejeli antibiotično zaščito s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega cikla ali enakovredno zaščito. Primarni opazovani dogodek v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PBN), je bil značilno daljši v kraku TPF kot v kraku PF, $p = 0,0042$ (srednji PBN: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni čas spremljanja pa je bil povprečno 33,7 meseca. Tudi srednji čas celotnega preživetja (CP) je bil značilno daljši v kraku TPF kot v kraku PF (srednji CP: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28% zmanjšanjem tveganja smrti, $p = 0,0128$. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji preglednici:

Učinkovitost docetaksela v indukcijskem zdravljenju neoperabilnega lokalno napredovalega SCCHN (analiza z namenom zdravljenja)

Opazovani dogodek	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Srednji čas preživetja brez napredovanja bolezni (v mesecih) (95% IZ)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Prilagojeno razmerje ogroženosti (95% IZ)	0,70 (0,55–0,89)	
* p-vrednost	0,0042	
Srednji čas preživetja (v mesecih) (95% IZ)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
Razmerje ogroženosti (95% IZ)	0,72 (0,56–0,93)	
** p-vrednost	0,0128	
Najboljši splošni odziv na kemoterapijo (%) (95% IZ)	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
*** p-vrednost	0,006	
Najboljši splošni odziv na zdravljenje v študiji [kemoterapija ± radioterapija] (%) (95% IZ)	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
*** p-vrednost	0,006	

Srednji čas trajanja odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (v mesecih) (95% IZ)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Razmerje ogroženosti (95% IZ)	0,72 (0,52–0,99)	
** p-vrednost	0,0457	

Razmerje ogroženosti, manjše od 1, pomeni prednost sheme zdravljenja docetaksel + cisplatin + 5-FU

* Cox-model (prilagoditev glede na mesto primarnega tumorja, klinični stadij T in N in stanje zmogljivosti po SZO)

** Test log-rang

*** Test hi-kvadrat

Parametri kakovosti življenja

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

Parametri klinične koristnosti

Lestvica stanja zmogljivosti s podlestvicama za glavo in vrat (PSS-HN), namenjenima merjenju razumljivosti govora, sposobnosti uživanja hrane na javnem mestu in normalnosti prehranjevanja, je pokazala signifikantno prednost TPF pred PF.

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

- Indukcijska kemoterapija s sledečo kemoradioterapijo (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksel za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredujočim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomiziranem mnogocentričnem odprtem preskušanju III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredujočim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po SZO naključno razporedili v enega od dveh krakov. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo kot opazovani dogodek izključno čas preživetja, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m²/dan od 1. do 4. dneva. Cikluse so ponovili trikrat vsake 3 tedne. Vsi bolniki brez napredujoče bolezni so prejeli kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m²/dan od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponovili trikrat vsake 3 tedne. Vsi bolniki brez napredujoče bolezni so dobili KRT po protokolu (PF/KRT).

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

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

Opazovani dogodek	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Srednji čas skupnega preživetja (v mesecih) (95 % IZ)	70,6 (49,0–NM)	30.1 (20.9-51.5)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) * p-vrednost	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Srednji PBN (v mesecih) (95 % IZ)	35,5 (19,3–NM)	13.1 (10.6 - 20.2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ** p-vrednost	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Najboljši splošni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%) (95 % IZ) *** p-vrednost	71,8 (65,8–77,2)	64.2 (57.9-70.2)
	0,070	
Najboljši splošni odziv (CR + PR) na zdravljenje v študiji [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95 % IZ) *** p-vrednost	76,5 (70,8–81,5)	71.5 (65.5-77.1)
	0,209	

Razmerje ogroženosti, manjše od 1, pomeni prednost sheme zdravljenja docetaksel + cisplatin + fluorouracil

* nekorigiran log-rang test

** nekorigiran log-rang test, nekorigiran za večkratne primerjave

*** test Hi-kvadrat, nekorigiran na večkratno primerjavo

NM– ni merodajno

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z docetakselom pri vseh podskupinah pediatrične populacije pri rakavem obolenju dojke, nedrobnoceličnem pljučnem raku, rakavem obolenju prostate, rakavem obolenju želodca in rakavem obolenju glave in vratu, pri čemer ni vključeno manj diferencirano rakavo obolenje nazofarinksa vrste II in III (glejte poglavje 4.2 za informacije o uporabi v pediatriji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenjevali pri bolnikih z rakavim obolenjem po uporabi odmerka 20-115 mg/m² v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela je neodvisen od odmerka in ustreza triprostorskemu farmakokinetičnemu modelu z razpolovnimi časi za α , β in γ faze, ki znašajo 4 minute, 36 minut, oziroma 11,1 ur. Zadnja faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora.

Porazdelitev

Po dajanju odmerka 100 mg/m² v enurni infuziji je povprečna največja raven v plazmi znašala 3,7 μ g/ml, ustrežna površina pod krivuljo (AUC) pa 4,6 h. μ g/ml. Povprečni vrednosti za celokupni očistek in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja sta znašali 21 l/h/m² oziroma 113 l. Pri

celokupnem očistku iz telesa je razlika med posameznimi bolniki znašala približno 50 %. Docetaksel je več kot 95 % vezan na beljakovine v plazmi.

Izločanje

Študija s ^{14}C -docetakselom je bila izvedena pri treh bolnikih z rakavim obolenjem. Docetaksel se je po oksidativnem presnavljanju terc.-butil estrske skupine, pri kateri sodeluje citokrom P450, tako z urinom kot z blatom izločil v sedmih dneh, pri čemer je delež aplicirane radioaktivnosti, izločene z urinom oziroma blatom, znašal približno 6 % oziroma 75 %. Približno 80 % radioaktivnosti, ugotovljene v blatu, se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega neaktivnega presnovka in 3 manj pomembnih neaktivnih presnovkov, ter v obliki zelo majhnih količin nespremenjenega zdravila.

Posebne populacije

Starost in spol

Analiza populacijske farmakokinetike je bila z docetakselom izvedena pri 577 bolnikih. Farmakokinetični parametri, ocenjeni z modelom, so bili zelo blizu tistim, ki so jih ugotovili v študijah faze I. Farmakokinetika docetaksela se s starostjo in spolom bolnika ni spreminjala.

Okvara jeter

Pri majhnem številu bolnikov ($n = 23$) pri katerih so podatki klinične kemije nakazovali blago do zmerno zmanjšano delovanje jeter ($\text{ALT}, \text{AST} \geq 1,5$ -kratnik zgornje meje normale (ZMN), obenem pa je koncentracija alkalne fosfataze znašala $\geq 2,5$ -kratnik zgornje meje normale), se je celokupni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

Zadrževanje tekočine

Očistek docetaksela se pri bolnikih z blagim do zmernim zadrževanjem tekočine ni spremenil, nobenih podatkov pa ni na voljo pri bolnikih z zelo izrazitim zastajanjem tekočine.

Kombinirano zdravljenje

Doksorubicin

Kadar se uporablja skupaj z drugimi zdravili, docetaksel ne vpliva na očistek doksorubicina in na ravni doksorubicinola (presnovek doksorubicina) v plazmi. Sočasna uporaba docetaksela, doksorubicina in ciklofosfamida na njihovo farmakokinetiko ne vpliva.

Kapecitabin

V študiji faze I., s katero so ocenjevali učinek kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno, niso ugotovili nobenega vpliva kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela (C_{max} in AUC) in nobenega vpliva docetaksela na farmakokinetiko pomembnega presnovka kapecitabina 5'-DFUR.

Cisplatin

Očistek docetaksela pri kombiniranem zdravljenju s cisplatinom je bil podoben očistku, ki so ga opazili pri samostojnem zdravljenju z docetakselom. Farmakokinetični profil cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji docetaksela, je podoben profilu, ugotovljenem za samostojno uporabljen cisplatin.

Cisplatin in 5-fluorouracil

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

Prednizon in deksametazon

Vpliv prednizona na farmakokinetiko docetaksela, ki je bil uporabljen s standardnim predhodnim dajanjem deksametazona, so preučevali pri 42 bolnikih.

Prednizon

Niso ugotovili nobenega vpliva prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

Dokazano je, da je docetaksel genotoksičen po anevgeničnem mehanizmu v mikronukleusnem in kromosomskem aberacijskem testu na celicah CHO-K1 *in vitro* ter v mikronukleusnem testu na 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 glodavcih, nakazujejo, da lahko docetaksel prizadene moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna citronska kislina
makrogol 300
polisorbat 80
etanol 96 %

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odprtju:
28 dni.

Pogoji shranjevanja po prvem odprtju:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rok uporabnosti po razredčenju:
Raztopina docetaksela za infundiranje je prenasočena raztopina, zato lahko čez čas kristalizira/se obarja. Pred uporabo raztopino za infundiranje vizualno preglejte zaradi morebitne prisotnosti oborine. Če raztopina za infundiranje ni bistra ali vsebuje oborino, jo zavrzite.

Dokazana kemična in fizikalna stabilnost razredčenega zdravila s 5 % raztopino glukoze ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida (0,30 mg/ml oziroma 0,74 mg/ml) je 4 ure pri 2 do 8 °C z zaščito pred svetlobo ali pri temperaturi, nižji od 25 °C brez zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja razredčene raztopine zdravila pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovom, z zaščitnim plastičnim ovojem (Onco-Safe ali krčljivi ovoj) ali brez njega. Onco-Safe in krčljivi ovoj nimata stika z zdravilom in zagotavljata dodatno zaščito pri transportu, kar povečuje varnost medicinskega in farmacevtskega osebja.

Zdravilo Docetaxel Sandoz je na voljo v posameznem pakiranju z 1 vialo (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Zdravilo Docetaxel Sandoz je na voljo v večkratnih pakiranjih, ki vsebujejo 5 ali 10 vial (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina docetaksela za infundiranje je prenasočena raztopina, zato lahko čez čas kristalizira/se obarja. Raztopino za infundiranje, pripravljeno z uporabo zdravila Docetaxel Sandoz koncentrat za raztopino za infundiranje, je potrebno pred uporabo vizualno pregledati zaradi morebitne precipitacije. Če raztopina za infundiranje ni bistra ali vsebuje oborino, jo zavrzite.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Pregled pred uporabo

Zdravilo Docetaxel Sandoz koncentrat za raztopino za infundiranje je potrebno pred uporabo vizualno pregledati zaradi morebitne prisotnosti delcev in spremembe barve pred redčenjem. Če koncentrat ni bister ali vsebuje oborino, ga je treba zavreči.

Priprava raztopine za infundiranje

Pred uporabo je treba koncentrat razredčiti.

Raztopino za infundiranje je treba pripraviti bodisi z 0,9 % raztopino natrijevega klorida bodisi s 5 % raztopino glukoze in jo aplicirati v obliki intravenske infuzije.

Če so viala shranjene v hladilniku, naj se potrebno število vial zdravila Docetaxel Sandoz koncentrat za raztopino za infundiranje pred uporabo pusti stati na temperaturi do 25 °C, da raztopina doseže sobno temperaturo.

Potrebno prostornino koncentrata lahko izvlečete neposredno iz viala.

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, je morda potrebna več kot ena viala koncentrata. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvlecite ustrezno prostornino koncentrata, ki vsebuje 10 mg docetaksela/ml, iz ustreznega števila vial; uporabite graduirano injekcijsko brizgo z iglo. Na primer, za odmerek 140 mg docetaksela bi potrebovali 14 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Potrebno prostornino zdravila Docetaxel Sandoz koncentrat za raztopino za infundiranje vbrizgajte naenkrat v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je 5 % raztopina glukoze ali 0,9 % raztopina natrijevega klorida za infundiranje.

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

Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte s kontroliranimi nežnimi obrati in vrtenjem. Izogibajte se penjenju. Med pripravo in transportiranjem se izogibajte tresenju in intenzivnem mešanju.

Pripravljena raztopina docetaksela za infundiranje je stabilna do 4 ure in jo je potrebno uporabiti znotraj teh 4 ur. Ta čas vključuje čas shranjevanja in čas enournega infundiranja. Infuzijo je treba aplicirati aseptično v obliki enourne infuzije pri sobni temperaturi (do 25 °C) in pri običajni svetlobi.

Raztopino za infuzijo, pripravljeno z uporabo zdravila Docetaxsel Sandoz koncentrat za raztopino za infundiranje, je potrebno pred uporabo vizualno pregledati na prisotnost oborine. Če raztopina za infundiranje ni bistra ali vsebuje oborino, jo zavrzite. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Stik zdravila Docetaxsel Sandoz s plastificirano polivinilkloridno (PVC) opremo ali pripomočki za uporabo raztopine za infundiranje ni priporočljiv. Da bi čim bolj zmanjšali izpostavljenost bolnika plastifikatorju DEHP (di-2-etilheksil ftalat), ki se lahko izlučuje iz polivinilkloridnih infuzijskih vrečk ali setov, pripravljeno raztopino Docetaksela Sandoz za infundiranje shranjujte v steklenicah ali plastičnih vrečah (polipropilenskih, poliolefinskih) in jo aplicirajte s pomočjo setov za apliciranje, ki so prevlečeni s polietilenom.

Za zmanjšanje verjetnosti obarjanja raztopine za infundiranje se priporoča uporaba infuzijskih vrečk. Steklenice za uporabo niso priporočljive.

pH in osmolalnost pripravljene raztopine

0,3 mg/ml v 5 % raztopini glukoze: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml v 0,9 % raztopini NaCl: pH ≈ 3,3–3,6; 849 mOsm/kg

Smernice za varno ravnanje z antineoplastičnimi učinkovinami

S citotoksičnimi zdravili ne smejo ravnati nosečnice. Zdravilo mora redčiti usposobljena oseba.

Redčenje mora potekati v za to namenjenem prostoru. Delovna površina mora biti prekrita z odstranljivim vpojnim papirjem s plastificirano spodnjo stranjo.

Uporabljati je treba ustrezne zaščitne rokavice, maske in oblačila. Upoštevati je treba varnostne ukrepe za preprečevanje nenamernega stika zdravila s kožo ali sluznicami. Ob stiku s kožo jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če po nesreči pride do kontaminacije oči, jih je treba temeljito in takoj spirati z vodo.

Uporabljajte brizge in sete z nastavki luer-lock. Priporočljiva je uporaba igel z večjim premerom odprtine, da se zmanjša tlak in s tem verjetnost nastanka aerosola. Verjetnost nastanka aerosola se zmanjša tudi pri uporabi igel za odzračevanje.

Neuporabljeno zdravilo je treba zavreči. Predmete, uporabljene pri pripravi raztopine zdravila Docetaxsel Sandoz, zavrzite ob upoštevanju ustreznih previdnostnih ukrepov. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Ostre predmete (igle, brizge, viala itd.) odstranite v ustrezen čvrst vsebnik. Osebjem, ki zbira in odstranjuje te odpadke, mora biti obveščeno o njihovi nevarnosti. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi. Odvečno raztopino zdravila je treba odplakniti v odtok z obilno količino vode.

Zdravilo je za večkratno uporabo, prosim glejte poglavje 6.3.

Pot uporabe

Zdravilo Docetaxsel Sandoz je samo za intravensko uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/10/00486/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31.3.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23.11.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2023