

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Hospira 10 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

20 mg/2 ml viala

Ena 2 ml viala vsebuje 20 mg docetaksela.

80 mg/8 ml viala

Ena 8 ml viala vsebuje 80 mg docetaksela.

160 mg/16 ml viala

Ena 16 ml viala vsebuje 160 mg docetaksela.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

20 mg/2 ml viala

Ena 2 ml viala **koncentrata** vsebuje 0,46 ml brezvodnega etanola (363 mg).

80 mg/8 ml viala

Ena 8 ml viala **koncentrata** vsebuje 1,84 ml brezvodnega etanola (1452 mg).

160 mg/16 ml viala

Ena 16 ml viala **koncentrata** vsebuje 3,68 ml brezvodnega etanola (2904 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

**koncentrat** za raztopino za infundiranje

Bistra in brezbarvna do bledorumena raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Rak dojke

- Zdravilo Docetaxel Hospira je, v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom, indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnic
  - z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami.
  - z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami.

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

Zdravilo Docetaxel Hospira je, v kombinaciji z doksorubicinom, indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki zaradi te bolezni še niso prejemale citotoksičnega zdravljenja.

- Zdravilo Docetaksel Hospira je, v monoterapiji, indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerem predhodno citotoksično zdravljenje ni bilo uspešno. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin ali alkilirajočo zdravilno učinkovino.
- Zdravilo Docetaksel Hospira je, v kombinaciji s trastuzumabom, indicirano za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, pri katerih imajo tumorji čezmerno izražen HER2 in, ki predhodno niso bile zdravljenje s kemoterapijo za metastatsko bolezen.
- Zdravilo Docetaksel Hospira je, v kombinaciji s kapecitabinom, indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju. Predhodno zdravljenje bi moralo vključevati antraciklin.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

- Zdravilo Docetaksel Hospira je indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.
- Zdravilo Docetaksel Hospira je, v kombinaciji s cisplatinom, indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki ga ni možno odstraniti z operacijo, pri bolnikih, ki zaradi te bolezni še niso prejeli kemoterapije.

#### Rak prostate

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

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

Zdravilo Docetaksel Hospira je v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom indicirano za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamozoceličnim karcinomom glave in vratu.

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

Zdravilo Docetaksel Hospira je samo za intravensko uporabo.

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

#### Priporočeno odmerjanje:

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega raka pljuč, raka želodca ter raka glave in vratu se lahko kot premedikacija uporablja peroralne kortikosteroide, kot je deksametazon 16 mg na dan (npr. 8 mg dvakrat na dan) 3 dni, pri čemer se začne 1 dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (glejte poglavje 4.4). Profilaktični granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF - granulocyte-colony stimulating factor) G-CSF se lahko uporabi za zmanjšanje tveganja za pojav hematološke toksičnosti. Pri zdravljenju raka prostate, v primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona, je priporočena premedikacija peroralni deksametazon 8 mg 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.4).

Docetaksel se daje kot enourna infuzija vsake tri tedne.

#### Rak dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , ki se ga da eno uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamidu  $500 \text{ mg/m}^2$  vsake tri tedne v 6 ciklih (glejte tudi 'Prilagajanje odmerka med zdravljenjem'). Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v monoterapiji  $100 \text{ mg/m}^2$ . Kot zdravljenje prvega izbora se docetaksel  $75 \text{ mg/m}^2$  daje v kombinaciji z doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

Pri kombinaciji s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela  $100 \text{ mg/m}^2$  vsake tri tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V preizkušanju osrednjega pomena so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnji odmerki docetaksela so bili aplicirani takoj po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašali. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  na tri tedne, kombiniran s kapecitabinom v odmerku  $1.250 \text{ mg/m}^2$  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 rak pljuč

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je priporočena shema odmerjanja docetaksel v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , ki mu takoj sledi cisplatin v odmerku  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciran v 30–60 minutah. Za zdravljenje po neuspehu predhodne, na platini temelječe kemoterapije, je priporočeni odmerek  $75 \text{ mg/m}^2$  kot samostojno zdravilo.

### Rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednizon ali prednizolon v odmerku 5 mg dvakrat na dan peroralno se daje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1).

### Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je  $75 \text{ mg/m}^2$  v 1-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  v 1- do 3-urni infuziji (oboje samo 1. dan); temu sledi 5-fluorouracil  $750 \text{ mg/m}^2$  na dan v 24-urni stalni infuziji 5 dni, z začetkom ob zaključku infuzije cisplatina. Zdravljenje se ponavlja vsake tri tedne. Pred aplikacijo cisplatina morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Za zmanjšanje tveganja za pojav hematoloških toksičnih učinkov 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 pojav hematoloških toksičnih učinkov se lahko profilaktično uporabi G-CSF. Vsi bolniki v skupini, ki je v študijah TAX 323 in TAX 324 prejela docetaksel, so profilaktično prejeli antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija, ki ji je sledilo zdravljenje z obsevanjem (TAX 323)

Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck), je priporočeni odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enourne infuzije, ki ji sledi cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enourne inuzije prvi dan, čemur sledi 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v odmerku  $750 \text{ mg/m}^2$  na dan pet dni. Ta shema odmerjanja se uporablja vsake 3 tedne za 4 cikle. Po kemoterapiji je pri bolnikih treba izvesti zdravljenje z obsevanjem.

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

Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (tehnično neresektabilnim, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, ob prizadevanju za ohranitev organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enourne intravenske infuzije 1. dan, ki mu sledi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato

stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Ta shema zdravljenja se uporablja vsake 3 tedne po 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo. Za spremembe odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila. *Prilagajanje odmerka med zdravljenjem*

### Splošno

Docetaksel je treba aplicirati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1.500$  celic/mm<sup>3</sup>. Pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem z docetakselom prišlo do pojava febrilne nevtropenije, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $<500$  celic/mm<sup>3</sup> za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hude periferne nevropatije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oziroma s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup> še doživlja te reakcije, je treba z zdravljenjem prekiniti.

### Adjuvantno zdravljenje raka dojke

V raziskavi osrednjega pomena pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih se je med adjuvantnim zdravljenjem razvila nevtropenija z zapleti (dalj časa trajajoča nevtropenija, febrilna nevtropenija ali okužba), so priporočali profilaktično uporabo G-CSF (npr. od 4. do 11. dne) v vseh naslednjih ciklih zdravljenja. Pri bolnicah, pri katerih ta reakcija traja, je treba z dajanjem G-CSF nadaljevati in jim odmerek docetaksela zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

V klinični praksi pa se lahko nevtropenija pojavi bolj zgodaj. Uporabo G-CSF je treba presoјati na podlagi tveganja za razvoj nevtropenije in veljavnih priporočil za zdravljenje. Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, je treba odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

### **V kombinaciji s cisplatinom**

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

### **V kombinaciji s kapecitabinom**

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

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba, glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Bolnikov se v naslednjih ciklih ne sme ponovno zdraviti z docetakselom dokler se število nevtrofilcev ne poveča na  $> 1.500$  celic/mm<sup>3</sup> in število trombocitov na  $> 100.000$  celic/mm<sup>3</sup>. Če ti škodljivi učinki trajajo, je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

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

Škodljivi učinki	Prilagoditve odmerkov
Driska 3. stopnje	Prvi pojav: odmerek 5-FU je treba zmanjšati za 20 %. Drugi pojav: takrat je treba odmerek docetaksela zmanjšati za 20 %.
Driska 4. stopnje	Prvi pojav: odmerek docetaksela in 5-FU je treba zmanjšati za 20 %. Drugi pojav: z zdravljenjem je treba prekiniti.
Stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: odmerek 5-FU je treba zmanjšati za 20 %. Drugi pojav: v vseh naslednjih ciklikih je treba prenehati samo z dajanjem 5-FU. Tretji pojav: odmerek docetaksela je treba zmanjšati za 20 %.
Stomatitis/mukozitis 4. stopnje	Prvi pojav: v vseh naslednjih ciklikih je treba prenehati samo z dajanjem 5-FU. Drugi pojav: odmerek docetaksela je treba zmanjšati za 20 %.

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

V ključnem preizkušanju pri bolnikih, ki so prejeli uvajalno zdravljenje z docetakselom zaradi neoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznega SCCHN in pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (vključno z dolgotrajno nevtropenijo, fibrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklikih za profilakso (na primer med 6. in 15. dnev) uporablja G-CSF.

#### Posebne skupine bolnikov:

**Bolniki z okvaro jeter:** Glede na farmakokinetične podatke pri samostojnem zdravljenju z docetakselom v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, priporočeni odmerek docetaksela pri bolnikih, pri katerih so ravni obeh transaminaz (ALT in/ali AST) povečane nad 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (ULN), ravni alkalne fosfataze pa nad 2,5-kratno ULN, znaša 75 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina v serumu večja od ULN in/ali ALT in AST večja od 3,5-kratne vrednosti ULN ter hkrati raven alkalne fosfataze > 6-kratno ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, razen če ni strogo indiciran.

V ključnem kliničnem preizkušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 × ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 × ULN in bilirubinom > 1 × ULN; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in docetaksela se ne sme uporabljati, razen če ni strogo indiciran. Za bolnike z zmanjšanim delovanjem jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

**Otroci in mladostniki:** Izkušnje pri otrocih in mladostnikih so omejene.

**Starostniki:** Glede na analizo farmakokinetičnih podatkov pri tej populaciji ni posebnih navodil za uporabo zdravila pri starostnikih.

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

#### 4.3 Kontraindikacije

Docetaksel je kontraindiciran pri bolnikih, ki:

- imajo znano preobčutljivost na docetaksel ali katero koli pomožno snov.
- imajo izhodiščno število nevtrofilcev < 1.500 celic/mm<sup>3</sup>.
- imajo hudo okvaro jeter, ker o uporabi pri njih ni na razpolago nobenih podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

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

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

##### Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so ugotovili pri mediani vrednosti 7 dni, vendar je ta časovni presledek lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili intenzivno predhodno zdravljeni. Pri vseh bolnikih, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto preverjati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti šele, ko se število nevtrofilcev ponovno poveča na vrednost  $\geq 1.500 \text{ celic/mm}^3$  (glejte poglavje 4.2).

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

Pri bolnikih, ki so docetaksel prejeli v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (TCF) in ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), sta se febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba redkeje pojavljali pri tistih bolnikih, ki so profilaktično prejeli G-CSF. Bolniki, ki prejemajo TCF in TAC (za raka dojke), morajo profilaktično prejati G-CSF za zmanjšanje tveganja za pojav zapletene nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe). Bolnike, ki prejemajo TCF in TAC, je treba skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

##### Preobčutljivostne reakcije

Bolnike je treba skrbno opazovati glede pojava preobčutljivostnih reakcij, še 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 pojava preobčutljivostnih reakcij, pri blažjih simptomih npr. pordevanju ali pri lokalnih kožnih reakcijah, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja/eritema, pa je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem. Bolniki, pri katerih je prišlo do pojava hudih preobčutljivostnih reakcij, ne smejo več dobiti docetaksela.

##### Kožne reakcije

Na okončinah (na dlaneh in podplatih) so opazali lokaliziran kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Poročali so hudih simptomih kot so na primer izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

##### Zastajanje tekočine

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

##### Bolezni dihal

Poročali so o akutnem respiratornem distresnem sindromu, intersticijski pljučnici/pnevmonitisu, intersticijski bolezni pljuč, pljučni fibrozi in odpovedi dihanja, ki so lahko povezani s smrtni izidom. Poročali so o primerih pnevmonitisa zaradi obsevanja pri bolnikih, ki so bili sočasno zdravljeni z obsevanjem. Če se pojavijo novi pljučni simptomi ali pride do poslabšanja obstoječih, je treba bolnike skrbno spremljati, takoj pregledati in ustrezno zdraviti. Zdravljenje z docetakselom je priporočljivo prekiniti, dokler ni na voljo ustrezna diagnoza. Zgodnja uvedba podpornih ukrepov lahko pomaga izboljšati stanje. Korist ponovne uvedbe zdravljenja z docetakselom je treba skrbno ovrednotiti.

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom kot samostojnim zdravilom v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup>, pri katerih so ravni transaminaz (ALT in/ali AST) v serumu povečani nad 1,5-kratno ULN, hkrati pa so pri njih ravni serumske alkalne fosfataze povečane nad 2,5-kratno ULN, obstaja večja nevarnost pojava hudih neželenih reakcij, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepso in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilna nevtropenija, okužbe, trombocitopenija, stomatitis in astenija. Zato pri bolnikih s povečanimi vrednostmi testov delovanja jeter priporočeni odmerek docetaksela znaša 75 mg/m<sup>2</sup>, teste delovanja jeter pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, pri katerih so ravni serumskega bilirubina > ULN in/ali ravni ALT in AST > 3,5-kratnik ULN ter hkrati ravni alkalne fosfataze > 6-kratnik ULN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka, docetaksela pa se pri teh bolnikih ne sme uporabljati, razen če ni strogo indiciran. V ključnem kliničnem preizkušanju docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ALT in/ali AST > 1,5 × ULN ter hkrati alkalno fosfatazo > 2,5 × ULN in bilirubinom > 1 × ULN; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka, docetaksela pa se ne sme uporabljati, razen če ni strogo indiciran. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter, ki so se zdravili z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni na razpolago nobenih podatkov.

### Bolniki z okvaro ledvic

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

Docetaxel Hospira 10 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje PEG300, ki lahko poveča tveganje za pojav nefrotoksičnosti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

### Živčevje

V primeru pojava hudih perifernih nevrotoksičnih učinkov je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Ker docetaxel vsebuje etanol (182 mg/ml), je treba upoštevati možnost delovanja na osrednji živčni sistem in druge učinke. Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

### Kardiotoksičnost

Pri bolnicah, ki so prejemale docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom, so opazili srčno popuščanje, še posebno, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicinom ali epirubicinom). To srčno popuščanje je lahko zmerno do zelo izrazito in je bilo povezano s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah, kandidatkah za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je potrebno opraviti temeljne preiskave za oceno srčne funkcije. Delovanje srca je med zdravljenjem treba še naprej nadzorovati (npr. vsake tri mesece), da bi lahko razpoznali bolnice, pri katerih bi lahko prišlo do razvoja nepravilnega delovanja srca. Za več podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

### Očesne bolezni

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

### Drugo

Kontracepcijo morajo uporabljati tako moški kot ženske (glejte poglavje 4.6).

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

*Dodatna opozorila pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke*

### Zapletena nevtropenija

Pri bolnicah, pri katerih pride do pojava zapletene nevtropenije (podaljšane nevtropenije, febrilne nevtropenije ali okužbe) je potrebno razmisliti o uporabi G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

#### Gastrointestinalne reakcije

Simptomi, kot so na primer bolečine v trebuhu in občutljivost trebuha, povišana telesna temperatura, driska nevtropenijo ali brez nje, so lahko zgodnja manifestacija resnih škodljivih delovanj v prebavilih in jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

#### Kongestivno srčno popuščanje

Bolnice je med zdravljenjem in v obdobju spremljanja po zdravljenju potrebno nadzorovati kar zadeva simptome kongestivnega srčnega popuščanja. Pri bolnicah, ki se zaradi raka dojke s pozitivnimi bezgavkami zdravijo z režimom TAC, se je pokazalo, da je tveganje za kongestivno srčno popuščanje v prvem letu po zdravljenju večje (glejte poglavje 4.8 in 5.1).

#### Levkemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), je zaradi nevarnosti pojava odložene mieolodisplazije ali mieloične levkemije potrebno hematološko spremljanje.

#### Bolnice s 4 ali več tumorsko zajetimi bezgavkami

Ker pri bolnicah s 4 ali več z rakom dojke zajetimi bezgavkami korist glede na preživetje brez bolezni (*disease free survival (DFS)*) in skupno preživetje (*overall survival (OS)*) ni bila statistično značilna, pri bolnicah s 4 ali več z rakom dojke zajetimi bezgavkami v pazduhi pozitivno razmerje korist/tveganje pri zdravljenju s TAC v končni analizi ni bilo docela dokazano (glejte poglavje 5.1).

#### Starostniki

Na razpolago so omejeni podatki o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom pri bolnikih, starejših od 70 let.

Od 333 bolnikov z rakom prostate v študiji, v kateri so docetaksel prejemali vsake tri tedne, je bilo 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 pogostnost pojavljanja z zdravljenjem povezanih sprememb na nohtih  $\geq 10\%$  večja v primerjavi z mlajšimi bolniki. Pogostnost pojavljanja z zdravljenjem povezane povišane telesne temperature, driske, anoreksije in perifernih edemov je bila za več kot  $10\%$  večja pri bolnikih, starih 75 let ali več, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let.

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

#### Pediatrična uporaba

##### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, mlajših od 18 let, ni bila ugotovljena.

#### Pomožne snovi

20 mg/2 ml viala

To zdravilo vsebuje 23 vol % brezvodnega etanola (alkohola), to je 363 mg na vialo, kar ustreza 9 ml piva ali 4 ml vina na odmerek.

80 mg/8 ml viala



To zdravilo vsebuje 23 vol % brezvodnega etanola (alkohola), to je 1452 mg na vialo, kar ustreza 37 ml piva ali 15 ml vina na odmerik.

160 mg/16 ml viala

To zdravilo vsebuje 23 vol % brezvodnega etanola (alkohola), to je 2904 mg na vialo, kar ustreza 74 ml piva ali 31 ml vina na odmerik.

Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

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

Pozornost je potrebno posvetiti možnemu vplivu na centralni živčni sistem.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

Količina alkohola v tem zdravilu lahko vpliva na bolnikovo sposobnost za upravljanje vozil in strojev (glejte poglavje 4.7).

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

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

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

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so preučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Niso opazili nobenega statistično značilnega učinka prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

Docetaksel je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine. Možnih medsebojnih delovanj docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso formalno raziskovali, vendar pa 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. Poleg tega 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 nenadzorovane raziskave so nakazovali medsebojno delovanje med docetakselom in karboplatinom. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina približno 50 % večji od vrednosti, opisanih med zdravljenjem s karboplatinom samim.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### **Nosečnost**

O uporabi docetaksela pri nosečnicah ni nobenih podatkov. V študijah *in vivo* se je izkazalo, da je docetaksel pri kuncih in podganah deloval tako embriotoksično kot fetotoksično in zmanjšal plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi docetaksel škoduje plodu. Zato se

docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z docetakselom.

#### **Ženske v rodni dobi / kontracepcija:**

Ženskam v rodni dobi, ki prejemajo docetaksel, je treba svetovati, da se morajo izogibati nosečnosti in da naj zdravnika, ki jih zdravi, takoj obvestijo, če bi do nosečnosti prišlo. Učinkovito metodo kontracepcije je treba uporabljati med zdravljenjem in še 3 mesece po njem.

#### **Dojenje:**

Docetaksel je lipofilna snov, vendar ni znano, ali se izloča v materino mleko.

Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z docetakselom prekiniti.

#### **Plodnost:**

Neželeni učinki na modih, ki so jih opazili v raziskavah škodljivih delovanj pri glodalcih nakazujejo, da lahko docetaksel zmanjša plodnost pri moških.

Docetaksel ima lahko genotoksične učinke. Zato je treba moškim, ki se zdravijo z docetakselom, odsvetovati spočetje otroka med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem, ter svetovati naj se pozanimajo glede shranjevanja sperme pred zdravljenjem, ker obstaja možnost pojava ireverzibilne neplodnosti, zaradi zdravljenja z docetakselom.

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

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

Količina etanola v zdravilu Docetaksel Hospira lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.4).

### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila za vse indikacije

Podatki o neželenih reakcijah, ki so morda ali verjetno povezane z uporabo zdravila docetaksel, so bili pridobljeni pri:

- 1312 oziroma 121 bolnikov, ki so prejeli docetaksel kot samostojno zdravilo v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> oziroma v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni z zdravljenjem povezani neželeni dogodki).
- 1276 bolnikov (744 in 532 bolnikov v študijah TAX 316 oziroma 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 raziskave in 79 bolnikov v II. fazi raziskave), 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).

Te neželene reakcije so bile opisane po merilih NCI Common Toxicity Criteria (3. stopnja = S3, 3.–4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) z izrazi COSTART in MEDRA. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redko ( $< 1/10.000$ ); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje poročane neželene reakcije po uporabi docetaksela so: nevtropenija (ki je reverzibilna in ni kumulativna; mediani čas do najmanjšega števila je bil 7 dni, mediani čas trajanja hude nevtropenije (< 500 celic/mm<sup>3</sup>) je bil 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Stopnja izraženosti neželenih dogodkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni neželeni dogodki (vseh stopenj) o katerih so poročali v  $\geq 10\%$  primerov. V kraku, ki je prejemal kombinirano zdravljenje s trastuzumabom, je bila povečana pogostnost pojavljanja resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov 4. stopnje (34 % proti 23 %) v primerjavi z zdravljenjem z docetakselom v monoterapiji.

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 z neuspešnim zdravljenjem z antraciklini (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Pri zdravljenju z docetakselom je pogosto mogoče opaziti naslednje neželene reakcije:

*Bolezni imunskega sistema:*

Preobčutljivostne reakcije so se običajno pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Simptomi, o katerih so poročali najpogosteje, so bili zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter povišanje telesne temperature ali mrzlica kot posledica zdravljenja. Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni živčevja:*

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

*Bolezni kože in podkožja:*

Opažali so reverzibilne, praviloma blage do zmerne kožne reakcije. Za te reakcije je bil značilen izpuščaj, vključno z lokaliziranimi erupcijami, predvsem na stopalih in dlaneh (vključno z resnim roka/noga sindromom), pa tudi na rokah, obrazu ali prsnem košu; pogosto je te pojave spremljalo srbenje. Erupcije so se ponavadi pojavile v enem tednu po infuziji docetaksela. Redkeje so poročali o hudih simptomih kot so izpuščaji 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 sta značilni hipo- ali hiperpigmentacija in včasih bolečine in oniholiza.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

Reakcije na mestu infundiranja so bile običajno blage in so obsegale hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekstravazacijo in otekanje vene. Zastajanje tekočine je vključevalo dogodke kot so periferni edemi, redkeje pa plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne mase. Periferni edemi se ponavadi začnejo na spodnjih okončinah in lahko postanejo generalizirani s povečanjem telesne mase za 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je kumulativno po pogostnosti pojavljanja in stopnji izraženosti (glejte poglavje 4.4).

**Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> kot samostojno zdravilo pri raku dojke:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10% bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10% bolnikov</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 0,1 do &lt; 1% bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5,7 %; vključno s sepsa in	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	

	pljučnico, ki je smrtna pri 1,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %),  periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje (0,5 %)
Žilne bolezni		hipotenzija hipertenzija krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), diareja (S3/4: 4 %), navzeja (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	konstipacija (huda: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija  kožna reakcija (S3/4: 5,9 %),  spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zadrževanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %),	reakcija na mestu infundiranja,  nekardialne bolečine v prsnem košu (hude: 0,4 %)	

	bolečine		
Preiskave		povečana koncentracija bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %),  povečana koncentracija alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %),  povečana koncentracija AST S3/4 (< 3 %),  povečana koncentracija ALT S3/4 (< 2 %)	

Opis izbranih neželenih učinkov pri uporabi docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> kot samostojno zdravilo za zdravljenje raka dojke:

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

Redko: krvavitve povezane s trombocitopenijo stopnje 3/4.

Neznano: levkopenija

*Bolezni živčevja:*

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

*Bolezni kože in podkožja:*

Zelo redko: en primer alopecije, ki ob koncu raziskave ni bila reverzibilna. 73 % kožnih reakcij je bilo reverzibilnih v 21 dneh.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*

Mediani kumulativni odmerek do prenehanja zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m<sup>2</sup>, mediani čas do odprave zadrževanja tekočine pa je znašal 16,4 tedna (območje od 0 do 42 tednov). Do nastopa zmernega in hudega zastoja pride pozneje pri bolnikih, ki prejmejo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki ne prejmejo premedikacije (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar pa je bil zastoj pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi cikli zdravljenja.

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> kot samostojno zdravilo pri raku dojke:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %)  anemija (S3/4: 10,8 %)  trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne zelo izrazita)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)

Srčne bolezni		aritmija (ne zelo izrazita)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 3,3 %) stomatitis (S3/4: 1,7 %) bruhanje (S3/4: 0,8%) diareja (S3/4: 1,7%)	konstipacija
Bolezni kože in podkožja	alopecija kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	težave z nohti (hude 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 12,4 %) zadrževanje tekočine (hudo 0,8 %) bolečine	
Preiskave		S3/4 povečana koncentracija bilirubina v krvi (< 2 %)

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom pri raku dojke:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 0,1 do &lt; 1 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 7.8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %) anemija (S3/4: 9,4 %) febrilna nevtropenija trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje aritmija (nobene hude)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5 %)		

	stomatitis (S3/4: 7,8 %) diareja (S3/4: 6,2 %) bruhanje (S3/4: 5 %) konstipacija		
Bolezni kože in podkožja	alopecija spremembe nohtov (hude: 0,4 %) kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 8.1 %) zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %) bolečine	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		povečanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %) povečanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	povečanje ravni AST S3/4 (< 1 %) povečanje ravni ALT S3/4 (< 1 %)

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom pri raku dojke:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 0,1 do &lt; 1 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %) anemija (S3/4: 6,9 %) trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična		

	nevropatija (S3: 3,7 %) periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (G3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %) bruhanje (S3/4: 7,6 %) diareja (S3/4: 6,4 %) stomatitis (S3/4: 2 %)	konstipacija	
Bolezni kože in podkožja	alopecija spremembe nohtov (hude: 0,7 %) kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 9,9 %) zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %) povišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja  bolečine	
Preiskave		povečanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %)  povečanje ravni ALT S3/4 (1,3 %)	povečanje ravni AST S3/4 (0,5 %)  povečanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

***Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom pri raku dojke:***

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %)  febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	



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

Opis izbranih neželenih učinkov pri zdravljenju raka dojke z docetakselom 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

Zelo pogosto: Hematoloških škodljivih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel, kot pa pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 %, ob uporabi meril NCI-CTC). Zavedati se je treba, da gre pri tem verjetno za podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % stopnje 4, ob upoštevanju najmanjšega števila celic v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom in docetakselom, je bila večja tudi pogostnost pojavljanja febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

*Srčne bolezni:*

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

**Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom pri raku dojke:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %) anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %) zmanjšan apetit	dehidracija (S3/4: 2 %)
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: < 1 %) parestezije (S3/4: < 1 %)	omotica glavobol (S3/4: < 1 %) periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %) kašelj (S3/4: < 1 %) epistaksa (S3/4: < 1%)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %) driska (S3/4: 14 %) navzea (S3/4: 6 %)  bruhanje (S3/4: 4 %) zaprtje (S3/4: 1 %) bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %) dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha  suha usta
Bolezni kože in podkožja	roka/noga sindrom (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %) spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %) obarvanje nohtov oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %) artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v okončinah (S3/4: < 1 %) bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %)  pireksija (S3/4: 1 %)  utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %)  periferni edemi (S3/4: 1 %)	letargija  bolečine
Preiskave		zmanjšanje telesne mase  povečanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (9 %)

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri raku dojke:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %) anemija (S3/4: 4,9 %)	trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %), disgevizija (S3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S3/4: 0 %) dispneja (S3/4: 0,6 %) kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 2,4 %) driska (S3/4: 1,2 %) stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %) bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija spremembe nohtov (nobenih hudih)	eksfoliativni izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S3/4: 0,3 %) mialgija (S3/4: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %) zastajanje tekočine (hudo: 0,6 %)	

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom:**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 0,1 do &lt; 1 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,2 %) nevtropenična okužba Ni bilo nobenega smrtnega primera zaradi sepse.		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 4,3 %) nevtropenija (S3/4: 65,5 %)		

	trombocitopenija (S3/4: 2,0 %) febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,1 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 2,2 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: 0,7 %) periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %) nevrokortikalni (S3/4: 0,3 %) nevrocerebelaren (S3/4: 0,1 %)	sinkopa (S3/4: 0 %)
Preiskave	povečanje ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,3 %)		
Očesne bolezni		motnja solzenja (S3/4: 0,1 %) konjunktivitis (S3/4: 0,3 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,1 %), kongestivno srčno popuščanje	
Žilne bolezni	vazodilatacija (S3/4: 0,9 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %)	flebitis (S3/4: 0 %) limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5,1 %) stomatitis (S3/4: 7,1 %) bruhanje (S3/4: 4,3 %) driska (S3/4: 3,2 %) zaprtje (S3/4: 0,4 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,5 %)	kolitis/enteritis/ perforacija debelega črevesa
Bolezni kože in podkožja	alopecija toksični učinki na koži (S3/4: 0,7 %) spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,8 %) artralgija (S3/4: 0,4 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 11 %) pireksija (S3/4: 1,2 %) periferni edemi (S3/4: 0,4 %)		

*Bolezni živčevja:*

Periferna senzorična nevropatija je bila po času spremljanja, katerega mediana vrednost je znašala 55 mesecev, še vedno prisotna pri 9 od 73 bolnikov, ki so ob zaključku kemoterapije imeli periferno senzorično nevropatijo.

### *Srčne bolezni:*

Poročali so tudi o kongestivnem srčnem popuščanju (2,3 % pri medianem času spremljanja 70 mesecev). Zaradi srčnega popuščanja je umrl po en bolnik v vsaki skupini bolnikov, ki so prejeli določeno zdravlilo. V študiji GEICAM 9805 se je 3 bolnicam (0,6 %) v kraku TAC in 3 bolnicam (0,6 %) v kraku FAC med obdobjem spremljanja pojavilo kongestivno srčno popuščanje. Ena bolnica v kraku TAC je umrla zaradi dilatativne kardiomiopatije.

### *Bolezni kože in podkožja:*

V študiji TAX316 je alopecija trajala še naprej v obdobju spremljanja po koncu kemoterapije pri 687 od 744 bolnic, ki so prejemale TAC, in pri 645 od 736 bolnic, ki so prejemale FAC.

Na koncu obdobja spremljanja (dejanski mediani čas spremljanja 96 mesecev) so še trajajočo alopecijo zabeležili pri 29 bolnicah (3,9 %), ki so prejemale TAC, in pri 16 bolnicah (2,2 %), ki so prejemale FAC.

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

### *Motnje reprodukcije in bolezni dojk:*

Amenoreja je bila po medianem času spremljanja 55 mesecev še vedno prisotna pri 133 od 233 bolnic, ki so ob zaključku kemoterapije imele amenorejo.

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

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

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

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

### *Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom*

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

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

### ***Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za zdravljenje adenokarcinoma želodca***

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %) nevtropenija (S3/4: 83,2 %) trombocitopenija (S3/4: 8,8 %) febrilna nevtropenija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija	omotica (S3/4: 2,3 %),

	(S3/4: 8,7 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	driska (S3/4: 19,7 %) navzea (S3/4: 16 %) stomatitis (S3/4: 23,7 %) bruhanje (S3/4: 14,3 %)	konstipacija (S3/4: 1,0 %) bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %) ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %)	pruritični izpuščaj (S3/4: 0,7 %) spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %) eksfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba; okužba (S3/4: 11,7 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %) povišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %) zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,7)	

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema:*

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

***Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri raku glave in vratu***

- Indukcijska kemoterapija, ki ji je sledilo zdravljenje z obsevanjem (TAX 323)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 0,1 do &lt; 1 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4:6,3 %), nevtropenična okužba		
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečine zaradi rakavega obolenja (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4:76,3 %) anemija (S3/4: 9,2 %) trombocitopenija (S3/4:5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (brez hujših primerov)	

Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)	vrtočlavlava	
Očesne bolezni		povečano solzenje konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Srčne bolezni		miokardna ishemija (S3/4: 1,7 %)	aritmija (S3/4: 0,6 %)
Žilne bolezni		motnje v delovanju ven (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %) stomatitis (S3/4: 4,0 %) diareja (S3/4: 2,9 %) bruhanje (S3/4: 0,6 %)	konstipacija ezofagitis/disfagija/ odinofagija (S3/4: 0,6 %) bolečine v trebuhu dispepsija krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	srbeč izpuščaj suha koža luščenje kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (G3/4: 3,4 %) pireksija (S3/4: 0,6 %); zastajanje tekočine edemi		
Preiskave		povečanje telesne mase	

- Indukcijska kemoterapija, ki ji je sledilo zdravljenje z obsevanjem (TAX 324)

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 10 % bolnikov</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1 do &lt; 10 % bolnikov</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 0,1 do &lt; 1 % bolnikov</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečine zaradi rakavega obolenja (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %) anemija (S3/4: 12,4 %) trombocitopenija (S3/4: 4,0 %) febrilna nevtropenija	febrilna nevtropenija	

Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %) periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %) periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	ishemija miokarda
Žilne bolezni			motnje v delovanju ven
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %) bruhanje (S3/4: 8,4 %) diareja (S3/4: 6,8 %) ezofagitis/disfagija/ odinofagija (S3/4: 12,0 %) konstipacija (S3/4: 0,4 %)	dispepsija (S3/4: 0,8 %) bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %) gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %) pruritičen izpuščaj	suha koža luščenje kože	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %) pireksija (S3/4: 3,6 %) zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %) edemi (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

### **Izkušnje z uporabo zdravila po začetku trženja:**

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

Poročali so o primerih akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma v povezavi z uporabo docetaksela v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki in/ali zdravljenjem z obsevanjem.

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

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

#### *Bolezni imunskega sistema:*

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, ki so se včasih končali s smrtjo.



### *Presnovne in prehranske motnje*

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

### *Bolezni živčevja:*

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

### *Očesne bolezni:*

Poročali so o zelo redkih primerih prehodnih motenj vida (bliskanje, bliskajoča svetloba, skotomi), ki so se praviloma pojavljale med infundiranjem zdravila in v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami. Po prenehanju infundiranja so bili reverzibilne. Redko so poročali o solzenju s konjunktivitisom ali brez njega ter o obstrukciji solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem. Pri bolnikih, zdravljenih z docetakselom, so bili opisani primeri cistoidnega makularnega edema (CMO).

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

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

### *Srčne bolezni:*

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

### *Žilne bolezni:*

Redko so poročali o venskih trombemboličnih dogodkih.

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

Redko so poročali o akutnem respiratornem distresnem sindromu, intersticijski pljučnici/pnevmonitisu, intersticijski bolezni pljuč, pljučnem edemu, odpovedi dihanja (včasih s smrtnim izidom) in pljučni fibrozi. Poročali so o redkih primerih pnevmonitisa zaradi obsevanja pri bolnikih, pri katerih se je sočasno izvajalo zdravljenje z obsevanjem.

### *Bolezni prebavil:*

Poročali so o redkih primerih dehidracije kot posledice prebavnih motenj, redkih primerih perforacij v prebavnem traktu, ishemičnega kolitisa, kolitisa in nevtropeničnega enterokolitisa. Poročali so o redkih primerih ileusa in zapore črevesja.

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

Poročali so o zelo redkih primerih hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, še zlasti pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter.

### *Bolezni kože in podkožja:*

Zelo redko so pri zdravljenju z docetakselom poročali o kožnem eritematoznem lupusu in o mehurjastih izpuščajih kot je npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza. V nekaterih primerih so k razvoju teh sprememb morda pripomogli drugi spremljajoči dejavniki. Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o spremembah, podobnih sklerodermalnim spremembam. Pred nastankom teh sprememb je ponavadi prisoten periferni limfedem. Poročali so o primerih trajne alopecije.

### *Bolezni sečil*

Poročali so o ledvični insuficienci in o odpovedi ledvic (v približno 20% primerov ni bilo faktorjev tveganja za akutno odpoved ledvic kot npr. sočasno uporabljana nefrotoksična zdravila in prebavne motnje).

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

Zastoj tekočine niso spremljale akutne epizode oligurije ali hipotenzije.

### *Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih*

Redko so poročali o pojavih akutnih vnetnih reakcij na predhodno obsevanih mestih zaradi uporabe zdravila (pomnjenje obsevanja) in o pnevmonitisu zaradi obsevanja.

### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Obstaja nekaj poročil o prevelikem odmerjanju. Za preveliko odmerjanje docetaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika pridržati v specializirani enoti in natančno spremljati njegove vitalne funkcije. V primeru uporabe prevelikih odmerkov je mogoče pričakovati pojav neželenih dogodkov. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so supresija kostnega mozga, periferni nevrotoksični učinki in mukozitis. Po ugotovitvi, da je prišlo do prevelikega odmerjanja, morajo bolniki čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Uporabiti je treba še druge ustrezne simptomatske ukrepe, v skladu s potrebami.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: taksani, oznaka ATC: L01CD02

#### **Predklinični podatki**

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

Ugotovili so, da docetaksel *in vitro* raztrga mikrotubularno mrežo v celicah, ki je ključnega pomena za vitalno mitotično in interfazno delovanje celic.

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

#### **Klinični podatki**

##### **Rak dojke**

##### **Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje**

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

Podatki iz multicentričnega, odprtega, randomiziranega preizkušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje bolnic v starosti od 18 do 70 let z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem (Karnofsky Performance Score)  $\geq 80$  %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1.491 bolnic po naključnem razporedu razdeljenih na skupino, ki je prejela bodisi docetaksel v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, ki so ga aplicirali 1 uro po dajanju doksorubicina v

odmerku 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamida v odmerku 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina TAC), ali na skupino, ki je prejela doksorubicin v odmerku 50 mg/m<sup>2</sup>, ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina FAC). Oba načina zdravljenja so aplicirali enkrat na 3 tedne, in sicer 6 ciklusov. Docetaksel so aplicirali v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, pri katerih je prišlo do pojavnosti zapletene nevtropenije (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v skupini TAC so prejele antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega ciklusa, ali tej enakovredno profilakso. V obeh skupinah so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen v odmerku 20 mg na dan. Adjuvantno zdravljenje z obsevanjem je bilo predpisano v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah, dobilo pa ga je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Opravljeni sta bili dve vmesni in ena končna analiza. Prva vmesna analiza je bila načrtovana 3 leta po datumu, ko je bila v študijo vključenih polovica udeleženk. Druga vmesna analiza je bila opravljena potem, ko so v splošnem zabeležili 400 DFS dogodkov, kar je dalo mediani čas spremljanja 55 mesecev. Končna analiza je bila opravljena, ko so vse bolnice prišle na pregled po 10-letnem spremljanju (razen če se jim je prej pojavil dogodek DFS ali so se predhodno izgubile spremljanju). Preživetje brez bolezni (DFS – Disease-free-survival) je bilo primarni, celokupno preživetje (OS-Overall survival) pa sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti.

Končna analiza je bila opravljena z medianim časom spremljanja 96 mesecev. Dokazano je bilo, da je bilo preživetje brez bolezni v TAC kraku značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost pojavljanja ponovitev obolenja pri 10 letih je bila zmanjšana pri bolnicah, ki so prejemale TAC, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale FAC (39 % v primerjavi s 45 %) t.j. absolutno zmanjšanje tveganja za 6 % (p = 0,0043). Tudi skupno preživetje pri 10 letih je bilo značilno povečano pri TAC v primerjavi s FAC (76 % proti 69 %) t.j. absolutno zmanjšanje tveganja za smrt za 7 % (p = 0,002). Korist za preživetje brez bolezni in celokupno preživetje pri bolnicah s 4 ali več bezgavkami ni bila statistično značilna, zato končna analiza ni v celoti potrdila pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem TAC pri bolnicah s 4 ali več bezgavkami.

V celoti rezultati študije dokazujejo ugodno razmerje koristi in tveganja TAC v primerjavi s FAC.

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

Podskupina bolnic	Število bolnic	Preživetje brez bolezni			Skupno preživetje		
		Razmerje tveganj*	95 % IZ	p=	Razmerje tveganj*	95 % IZ	p=
Število pozitivnih bezgavk							
Skupno	745	0.80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0.72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0.87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

#### 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 docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 bolnic v kraku TAC), ali na prejemanje doksorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 bolnic v kraku FAC) kot adjuvantnega zdravljenja operabilnega raka dojke z negativnimi bezgavkami pri

bolnicah z velikim tveganjem recidiva po St.-Gallenskih merilih 1998 (velikost tumorja > 2 cm in/ali negativni ER in PR in/ali visoka histološka/jedrna stopnja (2. do 3. stopnja) in/ali starost < 35 let). Obe shemi so dajali enkrat na 3 tedne 6 ciklov. Docetaksel so dajali v obliki 1-urne infuzije, vsa druga zdravila pa intravensko 1. dan 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 G-CSF (glejte poglavje 4.8). V obeh krakih so bolnice s tumorji, ki so imeli pozitivne ER in/ali PgR, po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let prejemale tamoksifen 20 mg enkrat na dan. Adjuvantna radioterapija je bila uporabljena v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 57,3 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 51,2 % bolnic, ki so prejemale FAC.

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

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo dokazano, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC.

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

Po mediano 77 mesecih spremljanja je bilo celokupno preživetje v kraku TAC daljše: tveganje smrti 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.

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

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

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

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

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

Podskupina bolnic	Število bolnic v skupini s TAC	Preživetje brez bolezni	
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ
<b>Celotno</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Starostna kategorija 1</b>			
< 50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 let	279	0,67	0,43-1,05
<b>Starostna kategorija 2</b>			
< 35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 let	497	0,73	0,52-1,01
<b>Stanje hormonskih receptorjev</b>			
Negativno	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivno	344	0,62	0,4-0,97

<b>Velikost tumorja</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histološka stopnja</b>			
1. stopnja (vključuje primere z neocenjeno stopnjo)	64	0,79	0,24-2,6
2. stopnja	216	0,77	0,46-1,3
3. stopnja	259	0,59	0,39-0,9
<b>Menopavzalno stanje</b>			
Pred menopavzo	285	0,64	0,40-1
Po menopavzi	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doksorubicin in ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid

IZ = interval zaupanja, ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

<sup>a</sup> Izpolnjena relativna indikacija za kemoterapijo

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

### **Docetaxel kot samostojno zdravilo**

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

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

Pri bolnicah, pri katerih zdravljenje antraciklinom ni bilo uspešno, so docetaxel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> vsakih 6 tednov in 6 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne). Docetaxel je povečal delež odziva (33 % v primerjavi z 12 %, p < 0,0001), podaljšal čas do napredovanja bolezni (19 tednov v primerjavi z 11 tedni, p = 0,0004) in podaljšal celotno preživetje (11 mesecev v prim. z 9 meseci, p = 0,01).

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

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo docetaksela, uporabljenega kot samostojno zdravilo, in paklitaksela pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati antraciklin. Skupno 449 bolnic je bilo po naključnem razporedu razdeljenih bodisi na skupino, ki je prejela docetaksel kot samostojno zdravilo v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji, bodisi na skupino, ki je prejela paklitaksel v odmerku 175 mg/m<sup>2</sup> v 3-urni infuziji. Oba načina zdravljenja so izvajali na vsake 3 tedne. Docetaksel ni vplival na primarno končno točko, celotni delež odziva (32 % v primerjavi s 25 %, p = 0,10), je pa podaljšal mediani časa do napredovanja bolezni (24,6 tednov v primerjavi s 15,6 tednov, p < 0,01) in mediani čas preživetja (15,3 mesecev v primerjavi z 12,7 mesecev, p = 0,03). Med zdravljenjem z docetakselom samim so zabeležili več neželenih dogodkov 3. ali 4. stopnje (55,4 %) kot med zdravljenjem s paklitakselom (23,0 %).

### **Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom**

Opravljen je bila ena velika randomizirana študija III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaksela (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). Oba načina zdravljenja so izvajali 1. dan na vsake 3. tedne.

- Čas do napredovanja bolezni (ČDN) je bil v kraku AT značilno daljši kot v kraku AC, p = 0,0138. Mediani časa do napredovanja bolezni je v skupini AT znašala 37,3 tedna (95 % IZ: 33,4 – 42,1) in v skupini 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 preizkušnju so bili v kraku AT pogostejši kot v kraku AC naslednji učinki: huda nevtropenija (90 % v primerjavi z 68,6 %), febrilna nevtropenija (33,3 % v primerjavi z 10 %), okužbe (8 % v primerjavi z 2,4 %), driska (7,5 % v primerjavi z 1,4 %), astenija (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 škodljivih učinkov je prišlo pri 1 bolnici v skupini AT (kongestivno srčno popuščanje) in pri 4 bolnicah v skupini 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 raziskovali pri zdravljenju bolnic z metastatskim rakom dojke, pri katerih so tumorji izkazovali hiperekspresijo HER2, in ki se pred tem niso zdravile s kemoterapijo za metastatsko bolezen. Sto šestinosemdeset bolnic je bilo po naključnem razporedu razdeljenih na skupini, ki je prejela docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavna preizkusna metoda za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tem odločilnem preizkušnju je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). Pri tem preizkušnju 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 razpredelnica:

Parameter	Docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaksel <sup>1</sup> n = 94

delež odziva (95 % IZ)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
mediana vrednost trajanja odziva (meseči) (95 % IZ)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
Mediana vrednost ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Mediana vrednost preživetja (meseči) (95 % IZ)	30,5 <sup>2</sup> (26,8–no)	22,1 <sup>2</sup> (17,6–28,9)

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

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

<sup>2</sup>Ocenjeno mediano preživetje

### ***Docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom***

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preizkušanja III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspeli citotoksični kemoterapiji, ki je vključevala tudi antraciklin. V tem preizkušanju je bilo 255 bolnic po naključnem razporedu razdeljenih na skupino, ki se je zdravila z docetakselom (75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne) in skupino, ki se je zdravila s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, čemur je sledil 1-tedenski premor). 256 bolnic je bilo po naključnem razporedu razdeljenih na skupino, ki se je zdravila z docetakselom samim (100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni intravenski infuziji vsake 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v skupini s kombinacijo docetaksel + kapecitabin ( $p = 0,0126$ ). Mediano preživetje je bilo 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) v primerjavi z 29,7 % (samo docetaksel),  $p = 0,0058$ . Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini s kombinacijo docetaksel + kapecitabin boljši ( $p < 0,0001$ ). Mediana vrednost časa do napredovanja je bila 186 dni (docetaksel + kapecitabin) v primerjavi s 128 dnevi (samo docetaksel).

### **Nedrobnocelični pljučni rak**

#### ***Bolniki, predhodno zdravljeni s kemoterapijo z obsevalnim zdravljenjem ali brez njega***

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedna v primerjavi s 7 tedni) in celotno preživetje pri docetakselu v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> značilno daljša kot pri najboljši podporni oskrbi. Tudi enoletni delež preživetja je bil pri docetakselu pomembno daljši (40 %) kot pri najboljši podporni oskrbi (16 %).

Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so potrebovali manj morfijskih analgetikov ( $p < 0,01$ ), nemorfijskih analgetikov ( $p < 0,01$ ), drugih z boleznijo povezanih zdravil ( $p = 0,06$ ) in manj zdravljenj z obsevanjem ( $p < 0,01$ ) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo mogoče opraviti vrednotenje, je celotni delež odziva znašal 6,8 %, mediano trajanje odziva pa je bilo 26,1 tednov.

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

V preizkušanju III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen predhodno niso dobivali kemoterapije, po naključnem razporedu razdelili v tri skupine. Prva je vsake 3 tedne dobivala docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> v 30–60 minutah. Druga je vsake 3 tedne dobivala docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml•min) v

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

Podatke o preživetju, mediani čas do napredovanja in delež odziva v dveh skupinah te raziskave prikazuje naslednja razpredelnica:

	TCis n=408	VCis N=404	Statistična analiza
Skupno preživetje (primarna končna točka):			
Mediano preživetje (mesece)	11,3	10,1	Razmerje tveganj: 1,122 [97,2 % IZ: 0,937; 1,342]*
1-letno preživetje (%)	46	41	Razlika zdravljenj: 5,4 % [95 % IZ: -1,1; 12,0]
2-letno preživetje (%)	21	14	Razlika zdravljenj: 6,2 % [95% IZ: 0,2; 12,3]
Mediana čas do napredovanja (tedni):	22,0	23,0	Razmerje tveganj: 1,032 [95 % IZ: 0,876; 1,216]
Celotni delež odziva (%)	31,6	24,5	Razlika zdravljenj: 7,1 % [95 % IZ: 0,7; 13,5]

\*: Popravljen za multiple primerjave in prilagojeno za stratifikacijske faktorje (stadij bolezni in predel zdravljenja) na temelju populacije bolnikov, ki jo je mogoče oceniti.

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

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

## Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v randomizirani multicentrični raziskavi faze III. V spodaj navedene skupine zdravljenja je bilo po naključnem razporedu razdeljenih skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskem  $\geq$  60:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklusov.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> uporabljen tedensko prvih 5 tednov 6 tedenskega ciklusa, 5 ciklusov zapored.
- Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne, 10 ciklusov.

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

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaxel vsake tri tedne, je prišlo do pomembno daljšega skupnega preživetja v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z mitoksantronom. Podaljšanje kar zadeva preživetje, ki so ga opažali v skupini, ki je tedensko prejela docetaxel, ni bilo statistično značilno v primerjavi z mitoksantronovo kontrolno skupino. Končne točke učinkovitosti skupin, ki so prejemale docetaxel v primerjavi s kontrolno skupino je povzeta v spodnji tabeli:

Končna točka	Docetaxel vsake 3 tedne	Docetaxel vsak teden	Mitoksantron vsake 3 tedne
Število bolnikov	335	334	337
mediano preživetje (mesece)	18,9	17,4	16,5
95 % IZ	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)



razmerje tveganja	0,761	0,912	--
95 % IZ	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-vrednost†*	0,0094	0,3624	--
Število bolnikov	291	282	300
odzivnost na PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IZ	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-vrednost*	0,0005	< 0,0001	--
Število bolnikov	153	154	157
odzivnost na bolečino (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IZ	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p- vrednost*	0,0107	0,0798	--
Število bolnikov	141	134	137
odzivnost tumorja (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IZ	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p- vrednost*	0,1112	0,5853	--

†Stratificiran log-rang test

\*Prag statistične pomembnosti = 0,0175

\*\*PSA: za prostato specifičen antigen

Glede na to, da je tedensko uporabljan docetaksel izkazoval nekoliko boljši profil varnosti kot docetaksel, uporabljan vsake tri tedne, je možno, da bi določenim bolnikom koristilo, če bi docetaksel dobivali vsak teden.

Med zdravljenimi skupinami niso opazili statističnih razlik kar zadeva globalen vprašalnik o kakovosti življenja («Global Quality of Life«).

#### **Adenokarcinom želodca**

Opravljen je bilo multicentrično, odprto, randomizirano preizkušanje za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso prejeli kemoterapije. Zdravljenih je bilo skupno 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskem > 70; prejeli so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni), bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan, 5 dni). V skupini s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v skupini s CF pa 4 tedne. V skupini s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (območje od 1 do 16), v skupini s CF pa 4 (območje od 1 do 12). Primarno končno točko je predstavljal čas do napredovanja bolezni (ČDN). V skupini s TCF se je tveganje za napredovanje bolezni zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V skupini s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi skupno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultati učinkovitosti so zbrani v razpredelnici spodaj:

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

<b>Končna točka</b>	<b>TCF</b> n=221	<b>CF</b> N=224
Mediana vrednost ČDN (meseči) (95%CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Razmerje tveganja (95%CI)	1,473 (1,189-1,825)	
* p-vrednost	0,0004	
Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-letna ocena (%)	18,4	8,8

Razmerje tveganja (95 % IZ)	1,293	
* p-vrednost	(1,041-1,606)	
	0,0201	
Skupni delež odziva (CR+PR) (%)	36,7	25,4
* p-vrednost	0,0106	
Napredujoča bolezen kot najboljši skupni odziv (%)	16,7	25,9

\*nestratificiran log-rang test

Analiza podskupin po starosti, spolu in rasi dosledno kaže prednost skupine s TCF v primerjavi s skupino s CF.

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

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

## Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija, ki ji je sledilo zdravljenje z obsevanjem (TAX323)

Varnost in učinkovitost docetaksela pri indukcijskem zdravljenju bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentričnem odprtem randomiziranemu preizkušanju faze III (TAX323). V tej študiji je 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 prejelo bodisi docetaksel v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, ki mu je sledil cisplatin v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, temu pa 5-fluorouracil v odmerku 750 mg/m<sup>2</sup> na dan v obliki neprekinjene infuzije 5 dni (TPF), bodisi cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> ki mu je sledil 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> (PF) na dan 5 dni. Ta načina zdravljenja so izvajali vsake tri tedne v štirih ciklikih, če so po dveh ciklikih opazili vsaj majhen odziv ( $\geq 25\%$  zmanjšanje pri dvodimenzionalno merjeni velikosti tumorja). Ob zaključku kemoterapije, z najkrajšim časovnim presledkom 4 tedne in najdaljšim časovnim presledkom 7 tednov, so bili bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravljeni z obsevanjem (RT) v skladu s smernicami ustanove). Lokoregionalno zdravljenje z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvencionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v skupnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi načini radioterapije (dvakrat na dan, z minimalnim časovnim presledkom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene načine zdravljenja so priporočili skupni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirne sheme pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred radioterapijo ali po njej. Bolniki v skupini TPF so prejeli antibiotično profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dne vsakega cikla, ali temu enakovredno profilakso. Primarna končna točka v tej raziskavi, preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), je bilo značilno daljše v skupini TPF kot v skupini PF,  $p = 0,0042$  (mediana vrednost PFS: 11,4 proti 8,3 mesecev), mediana vrednost skupnega časa spremljanja pa je bila 33,7 mesecev. Tudi mediano celotno preživetje (OS) je bilo značilno daljše v skupini TPF kot v skupini PF (mediana vrednost OS: 18,6 proti 14,5 mesecev) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti,  $p = 0,0128$ . Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v razpredelnici spodaj:

### Učinkovitost docetaksela pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN (analiza z namenom zdravljenja)

Končna točka	Docetaksel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Mediana vrednost preživetja brez napredovanja	11,4	8,3

bolezni (meseči) (95 % interval zaupanja)	(10,1-14,0)	(7,4-9,1)
Prilagojeno razmerje tveganja (95 % interval zaupanja) *p-vrednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediano preživetje (meseči) (95 % interval zaupanja)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja) **p-vrednost	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najboljši skupni odziv na kemoterapijo (%) (95 % interval zaupanja)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-vrednost	0,006	
Najboljši celotni odziv na preučevano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95 % interval zaupanja)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-vrednost	0,006	
Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± zdravljenje z obsevanjem (meseči) (95 % interval zaupanja)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja) ***p-vrednost	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\*Log-rank test

\*\*\*Hi - kvadrat test

### Parametri kvalitete življenja

Pri bolnikih, zdravljenih s TPF, se je rezultat uspešnosti, kar zadeva splošno zdravstveno stanje, značilno manj poslabšal 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 kar zadeva prehrano, je bila značilno ugodnejša pri TPF v primerjavi s PF.

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bila značilno daljši v skupini TPH kot v skupini PF. Rezultat kar zadeva izraženost bolečine se je med zdravljenjem izboljšal v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

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

Varnost in učinkovitost docetaksel pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v randomiziranem, multicentričnem, odprtem preizkušanju III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO po naključnem razporedu uvrstili v enega izmed dveh krakov. V raziskavi sodelujoča populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so si prizadevali za ohranitev organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je osredotočilo izključno na točko preživetja, z uspešnostjo kar zadeva ohranitev organov pa se formalno ni ukvarjalo. Bolniki v skupini z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 4. dneva. Cikluse so

ponavljali vsake 3 tedne po 3 cikle. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) v odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dneva. Cikle so ponavljali vsake 3 tedne po 3 cikle. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili KRT po protokolu (PF/KRT). Bolniki v obeh zdravljenih krakih so po indukcijski kemoterapiji 7 tednov prejeli kemoradioterapijo, pri čemer je najkrajši časovni presledek znašal 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega ciklusa (22. do 56. dan zadnjega ciklusa). Med zdravljenjem z obsevanjem so jim vsak teden dajali karboplatin (AUC 1,5) v enourni intravenski infuziji do največ 7 odmerkov. Bolnike so obsevali z megavoltažno napravo s frakcioniranjem enkrat na dan (2 Gy na dan, 5 dni na teden 7 tednov, tako da je bil celotni odmerek 70–72 Gy). Kirurški poseg na primarnem mestu bolezni in/ali vratu je prišel v poštev kadarkoli po koncu kemoradioterapije. Vsi bolniki v skupini z docetakselom so profilaktično dobivali antibiotike. Primarna končna točka kar zadeva učinkovitost v tej študiji, skupno preživetje (SP) je bilo značilno daljše (log-rang test, p = 0,0058) pri shemi zdravljenja, ki je vsebovala docetaksel, kot pa pri PF (mediano SP: shema z docetakselom 70,6, shema s PF 30,1 mesecev). Ob tem so pri shemi z docetakselom ugotovili tudi 30 % zmanjšanje tveganja umrljivosti v primerjavi s PF (razmerje tveganja (RT) = 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,54–0,90); mediani skupni časa spremljanja je bil 41,9 mesecev. Sekundarna končna točka, preživetje brez napredovanja (PBN), je pokazala 29 % zmanjšanje tveganja za napredovanje ali smrt ter 22-mesečno izboljšanje mediane vrednosti PBN (35,5 mesecev pri TPF in 13,1 pri PF). To je bilo tudi statistično značilno z razmerjem tveganja (RT) 0,71; 95 % IZ 0,56–0,90, log-rang test p = 0,004. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v razpredelnici spodaj:

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

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

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

\*Nekorigirani log-rang test

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

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

NP – ni podatka

## Pediatrična populacija

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Farmakokinetiko docetaksela so ocenjevali pri onkoloških bolnikih po uporabi odmerkov 20–115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s triprostorskim farmakokinetičnim modelom, pri čemer razpolovni čas faze alfa znaša 4 minute, faze beta 36 minut, faze gama pa 11,1 ur. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora.

### Porazdelitev

Po aplikaciji odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, odgovarjajoča vrednost AUC pa 4,6 h.µg/ml. Povprečni skupni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualne razlike kar zadeva skupni telesni očistek so znašale približno 50 %. Docetaksel je v več kot 95 % deležu vezan na beljakovine v plazmi.

### Izločanje

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili raziskavo s <sup>14</sup>C-docetakselom. Docetaksel se je po oksidativnem presnavljanju terc-butilestrske skupine preko citokroma P450 v sedmih dneh izločil tako z urinom kot z blatom. Na račun izločanja z urinom je šlo približno 6 %, na račun izločanja z blatom pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % v blatu ugotovljene radioaktivnosti se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega neaktivnega presnovka in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči v nespremenjeni obliki.

### Posebne populacije

#### *Starost in spol*

Populacijsko farmakokinetično analizo docetaksela so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom ocenjeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika na farmakokinetiko docetaksela nista vplivala.

#### *Okvara jeter*

Pri majhnem številu bolnikov (n = 23) z biokemičnimi izvidi, ki so nakazovali blago do zmerno okvaro jetrne funkcije (ALT, AST ≥ 1,5-kratna ULN, v povezavi s koncentracijo alkalne fosfataze, ki je znašala ≥ 2,5-kratnik ULN), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2).

#### *Zastajanje tekočine*

Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; pri bolnikih z zelo izrazitim zastajanjem tekočine ni nobenih podatkov.

### Kombinirano zdravljenje

#### *Doksorubicin*

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

### *Kapecitabin*

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

### *Cisplatin*

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

### *Cisplatin in 5-fluorouracil*

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

### *Prednizon in deksametazon*

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

### *Prednizon*

Opaziti ni bilo nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kancerogenega potenciala docetaksela niso raziskovali.

Dokazali so, da docetaksel pri kuncih in podganah deluje tako embriotoksično kot fetotoksično in da zmanjšuje plodnost pri podganah.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

(brezvodna) citronska kislina  
brezvodni etanol  
makrogol 300  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprte viala: 3 leta

#### *Po redčenju:*

Dokazano je bilo, da je po redčenju z 0,9% raztopino natrijevega klorida ali 5% raztopino glukoze za uporabo pripravljena raztopina kemijsko in fizikalno obstojna 4 ure, če se jo shranjuje pri temperaturi do 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če priprava raztopine ni potekala v nadzorovanih in aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 ml, 8 ml ali 16 ml v viali (prozorno steklo vrste I, z ONCO-TAIN® ovojem ali brez njega) z zamaški iz klorobutilnega elastomera in aluminijastimi tesnili z dvižno zaporko iz plastične mase.

Velikosti pakiranja: 1 x 2 ml, 1 x 8 ml ali 1 x 16 ml.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Zdravilo Docetaksel Hospira je antineoplastična snov in tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med rokovanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaksel Hospira potrebna previdnost.

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

### Smernice za varno rokovanje in odlaganje antineoplastičnih zdravil

#### Priprava

Treba je upoštevati lokalne smernice glede varne priprave in rokovanja.

Citotoksična zdravila lahko pripravlja in z njimi rokuje le osebje, usposobljeno za varno rokovanje tovrstnih zdravil. Nosečnice ne smejo rokovati citotoksičnimi zdravili.

Vse osebje, ki sodeluje pri rokovanju s citotoksičnimi zdravili mora biti ustrezno zaščiteno z ustrezno osebno zaščitno opremo, vključno z zaščitnimi rokavicami za enkratno uporabo, zaščito za oči, masko in haljo z dolgimi rokavi. Priprava raztopin in rokovanje z njimi mora potekati v za to namenjenem prostoru za rokovanje.

#### Kontaminacija

V primeru stika zdravila s kožo prizadeti predel umijte z milom in vodo, pri tem pa je treba paziti na to, da se koža ne poškoduje. Za odpravljanje prehodnih pekočih občutkov na koži se lahko uporablja blaga krema. V primeru stika zdravila z očmi jih je treba spirati z velikimi količinami vode ali 0,9% raztopino natrijevega klorida. Treba si je prizadevati pridobiti zdravniško oceno.

V primeru, da pride do razlitja, mora usposobljeno osebje, ki je opremljeno z ustrezno osebno zaščitno opremo, odstraniti kar največji del materiala z uporabo kompleta, ki se uporablja pri razlitjih citotoksičnih zdravil, ali namenskega absorpcijskega materiala. Območje je treba sprati z velikimi količinami vode. Ves kontaminiran, pri čiščenju uporabljen material, je treba odstraniti na način, ki je opisan spodaj.

#### Odlaganje

Ves kontaminiran odpadni material (vključno z iglami, vsebniki, absorpcijskimi materiali, neuporabljene raztopine, itn.) je treba odložiti v za to namenjene zapečatenne in označene neprepustne vreče za odpadni material ali toge vsebnike za odpadke, in ga sežgati v skladu z lokalnimi postopki za uničevanje nevarnih odpadkov.

#### Navodila za pripravo

Glejte poglavje 6.3; Rok uporabnosti.

Pred uporabo zdravilo preglejte. Uporabijo se lahko le bistre raztopine brez vidnih delcev. **Zdravilo je treba pred uporabo razredčiti.**

Stik zdravila Docetaxel Hospira s plastificirano opremo iz PVC ali pripomočki, ki se uporabljajo za pripravo infuzije, ni priporočljiv. Da se zagotovi najmanjša možna izpostavljenost bolnika plastifikatorju DEHP (di-2-etilheksilftalat), ki se lahko izluči iz infuzijske vrečke ali kompletov PVC, je treba zdravilo Docetaxel Hospira shranjevati v stekleničkah (steklo, polipropilen) ali plastičnih vrečkah (polipropilen, poliolefin) in aplicirati skozi s polietilenom prevlečene komplete za dajanje zdravila.

Potreben volumen injicirajte v 250 ml infuzijsko vrečko ali stekleničko, ki vsebuje bodisi:

- 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml), bodisi
- 5 % raztopino glukoze (50 mg/ml)

Če je potreben odmerek, ki presega 200 mg docetaksela, uporabite večji volumen infuzijske raztopine, tako da ni presežena koncentracija 0,74 mg/ml docetaksela.

**Kompatibilnost:** Docetaksela ni priporočljivo mešati z drugimi zdravili.

**Dajanje zdravila:** Kar zadeva dajanje zdravila glejte poglavje 4.2.

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

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

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

H/09/00487/001-003

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

Datum prve odobritve: 25.11.2009

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

02.04.2016