

1. IME ZDRAVILA

Docetaksel Strides Arcolab International 40 mg/ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z enkratnim odmerkom zdravila Docetaksel Strides Arcolab International vsebuje docetaksel (brezvodni) v koncentraciji 40 mg/ml.

Koncentratu v viali se doda vehikel, s čimer dobimo osnovno raztopino s koncentracijo docetaksela (brezvodnega) 10 mg/ml.

Pomožne snovi: vsaka viala z enkratnim odmerkom vehikla vsebuje 13 % (m/m) brezvodni etanol v vodi za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
Koncentrat je bistra, brezbarvna do bledorumena, viskozna raztopina.
Vehikel je brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

Docetaksel je v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnic z:

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

Pri bolnicah z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami je potrebno adjuvantno zdravljenje omejiti na tiste bolnice, ki so primerne za prejemanje kemoterapije v skladu z mednarodno sprejetimi merili za primarno zdravljenje zgodnjega raka dojke (glejte poglavje 5.1).

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

Docetaksel kot samostojno zdravilo je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih predhodna citotoksična terapija ni bila uspešna. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin ali alkilirajočo učinkovino.

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

Docetaxel v kombinaciji s kapecitabinom je indiciran za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih citotoksična kemoterapija ni bila uspešna. Predhodna terapija bi morala vključevati antraciklin.

Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

Rak prostate

Docetaxel je v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom prostate, neodzivnim na hormone.

Adenokarcinom želodca

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

Rak glave in vratu

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Docetaxel se sme uporabljati le na oddelkih, specializiranih za citotoksično kemoterapijo, pri čemer mora njegova uporaba potekati samo pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju onkološke kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Priporočeni odmerki

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

V primeru sočasne uporabe prednizona ali prednizolona se pri zdravljenju raka prostate priporoča premedikacija v obliki peroralnega deksametazona v odmerku 8 mg, ki ga bolnik prejme 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

Docetaksel se aplicira v obliki enourne infuzije vsake tri tedne.

Rak dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi in negativnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m², ki se bolnici da eno uro po dajanju doksorubicina v odmerku 50 mg/m² in ciklofosfamida v odmerku 500 mg/m², in sicer vsake tri tedne po 6 ciklov (TAC režim) (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela v obliki monoterapije 100 mg/m². Kot zdravljenje prvega izbora se docetaksel 75 mg/m² daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m²).

V kombinaciji s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m² vsake tri tedne, pri čemer se trastuzumab daje tedensko. V ključni študiji so s prvo infuzijo docetaksela začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Z nadaljnjimi odmerki docetaksela so pričeli nemudoma po zaključku infundiranja trastuzumaba, če so bolnice predhodni odmerek trastuzumaba dobro prenašale. Za podrobnejše podatke v zvezi z odmerjanjem in dajanjem trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m² vsake tri tedne, pri čemer bolnice dvakrat dnevno prejemajo kapecitabin v odmerku 1.250 mg/m² (v roku 30 minut po obroku) v obdobju dveh tednov, čemur sledi enotedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, je priporočen režim odmerjanja za docetaksel 75 mg/m², ki mu takoj sledi 30–60 minutna infuzija cisplatina v odmerku 75 mg/m². Za zdravljenje po predhodno neuspeli kemoterapiji na osnovi platine je priporočeni odmerek 75 mg/m² v obliki monoterapije.

Rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m². Prednizon ali prednizolon v odmerku 5 mg dvakrat na dan v peroralni obliki dajemo nepretrgoma (glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m² v obliki enourne infuzije, čemur sledi eno- do triurna infuzija cisplatina v odmerku 75 mg/m² (oboje samo prvi dan). Zatem bolnik pet zaporednih dni prejema 5-fluorouracil v odmerku 750 mg/m² na dan v obliki 24-urne neprekinjene infuzije, s katero se začne po koncu infundiranja cisplatina.

Terapija se ponovi vsake tri tedne. Pred aplikacijo cisplatina morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in morajo biti ustrezno hidrirani. Za zmanjšanje tveganja za nastanek hematološke toksičnosti je potrebno uvesti profilaktični G-CSF (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

Rak glave in vratu

Bolniki morajo dobiti premedikacijo z antiemetiki in biti ustrezno hidrirani pred in po aplikaciji cisplatina. Profilaktični G-CSF se lahko uporabi za ublažitev tveganja za nastanek hematološke toksičnosti. Vsi bolniki v skupini, ki je prejela docetaksel v okviru študij TAX 323 in TAX 324, so profilaktično prejeli antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi radioterapija (TAX 323)
Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – *squamous cell carcinoma of the head and neck*), je priporočen odmerek docetaksela 75 mg/m² telesne površine v obliki enourne infuzije, čemur sledi enourna infuzija cisplatina v odmerku 75 mg/m² telesne površine, na prvi dan. Zatem bolnik pet zaporednih dni prejema 5-fluorouracil v obliki neprekinjene infuzije v dnevnem odmerku 750 mg/m² telesne površine. Ta režim odmerjanja se ponavlja vsake tri tedne, in sicer v štirih ciklih. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.
- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija (TAX 324)
Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (tehnično nereseptabilnim, z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve, z željenim ciljem ohranitve organa) skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočen odmerek docetaksela 75 mg/m² telesne površine v obliki enourne intravenske infuzije na prvi dan, ki ji sledi 30-minutna do 3-urna infuzija cisplatina v odmerku 100 mg/m² telesne površine, nato pa od prvega do četrtega dne neprekinjena intravenska infuzija 5-fluorouracila v odmerku 1.000 mg/m² telesne površine na dan. Ta režim odmerjanja se ponavlja vsake tri tedne, in sicer v treh ciklih. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti kemoradioterapijo.

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

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Splošno

Docetaksel se mora aplicirati, ko je število nevtrofilcev ≥ 1.500 celic/mm³. Pri bolnikih, pri katerih so se med zdravljenjem z docetakselom pojavili febrilna nevtropenija, zmanjšanje števila nevtrofilcev na < 500 celic/mm³ za več kot en teden, hude oz. kumulativne kožne reakcije ali huda periferna nevropatija, je potrebno odmerek docetaksela s 100 mg/m² telesne površine zmanjšati na 75 mg/m² telesne površine in/ali s 75 mg/m² na 60 mg/m² telesne površine. Če navedeni simptomi vztrajajo tudi pri odmerku 60 mg/m², je potrebno zdravljenje ukiniti.

Adjuvantno zdravljenje raka dojke

Pri bolnicah, ki kot adjuvantno zdravljenje raka dojke prejema docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid (TAC), pride v poštev primarna profilaksa z G-CSF. Bolnicam, pri katerih se pojavi febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela v vseh nadaljnjih ciklih zmanjšati na 60 mg/m² (glejte poglavji 4.4. in 4.8). Pri bolnicah, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, je potrebno odmerek zmanjšati na 60 mg/m².

V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm³ ali bolnikom, pri katerih se pojavi febrilna nevtropenija ali bolnikom z resnimi simptomi nehematološke toksičnosti, je potrebno odmerek docetaksela v nadaljnjih ciklih zmanjšati na 65 mg/m². Podrobnejše podatke o prilagajanju odmerka cisplatina najdete v ustrežajočem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

V kombinaciji s kapecitabinom

- Podrobnejše podatke o prilagajanju odmerka kapecitabina najdete v ustrežajočem povzetku glavnih značilnosti zdravila.
- Pri bolnikih, pri katerih se prvič pojavijo simptomi toksičnosti druge stopnje, ki trajajo še v času naslednjega zdravljenja z docetakselom/kapecitabinom, zdravljenje odložite, dokler se intenziteta simptomov ne povrne na ničto oz. prvo stopnjo. Zatem lahko ponovno uvedete zdravljenje s 100 % vrednostjo začetnega odmerka.
- Pri bolnikih, pri katerih se kadar koli med ciklom zdravljenja drugič pojavijo simptomi toksičnosti druge stopnje ali pri katerih se prvič pojavijo simptomi toksičnosti tretje stopnje, zdravljenje odložite, dokler se intenziteta simptomov ne povrne na ničto oz. prvo stopnjo, nato pa zdravljenje nadaljujte z odmerkom docetaksela 55 mg/m².
- V primeru nadaljnjih pojavitev simptomov toksičnosti ali če se pojavijo kateri koli simptomi toksičnosti intenzitete četrte stopnje, je potrebno zdravljenje z docetakselom ukiniti.

Podrobnejše podatke o prilagajanju odmerka trastuzumaba najdete v ustrežajočem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavijo epizoda febrilne nevtropenije, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je potrebno odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je potrebno odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m². V primeru trombocitopenije četrte stopnje je potrebno odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Zdravljenje bolnikov z nadaljnjimi cikli docetaksela se lahko uvede šele, ko se število nevtrofilcev povrne na raven > 1.500 celic/mm³ in število trombocitov na > 100.000 celic/mm³. V primeru, da simptomi toksičnosti ne prenehajo, je potrebno zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.4). V primeru toksičnosti so priporočene prilagoditve odmerka pri bolnikih, ki prejemajo docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU), naslednje:

Intenziteta simptomov toksičnosti	Prilagoditev odmerka
Driska tretje stopnje	Prvi pojav: odmerek 5-fluorouracila zmanjšajte za 20 %. Drugi pojav: potem zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Driska četrte stopnje	Prvi pojav: odmerek docetaksela in 5-fluorouracila zmanjšajte za 20 %. Drugi pojav: ukinite zdravljenje.
Stomatitis/mukozitis tretje stopnje	Prvi pojav: odmerek 5-fluorouracila zmanjšajte za 20 %. Drugi pojav: pri vseh naslednjih ciklih zdravljenja ukinite samo 5-fluorouracil. Tretji pojav: odmerek docetaksela zmanjšajte za 20 %.
Stomatitis/mukozitis četrte stopnje	Prvi pojav: pri vseh naslednjih ciklih zdravljenja ukinite samo 5-fluorouracil. Drugi pojav: odmerek docetaksela zmanjšajte za 20 %.

Za prilagajanje odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila.

V ključnih preskušanjih SCCHN pri bolnikih, pri katerih se je pojavila komplicirana nevtropenija (vključno z dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bilo priporočeno, naj se v vseh naslednjih ciklih za profilaktično kritje (npr. med 6. in 15. dnevom) uporablja G-CSF.

Posebne populacije:

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o uporabi docetaksela v obliki monoterapije v odmerku 100 mg/m² je priporočljivi odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo tako vrednosti transaminaz (ALT in/ali AST) zvišane nad 1,5-kratno zgornjo normalno mejo (ULN - *upper limit of the normal range*) kot tudi vrednosti alkalne fosfataze zvišane nad 2,5-kratno zgornjo normalno mejo, 75 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri tistih bolnikih, pri katerih koncentracija serumskega bilirubina presega zgornjo normalno mejo in/ali so vrednosti ALT in AST nad 3,5-kratno zgornjo normalno mejo in so hkrati vrednosti alkalne fosfataze nad 6-kratno zgornjo normalno mejo, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, razen če je to strogo indicirano. Ključna klinična študija, v kateri so preučevali kombinacijo docetaksela s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca, ni zajela bolnikov, pri katerih so bile vrednosti ALT in/ali AST nad 1,5-kratno zgornjo normalno mejo, vrednosti alkalne fosfataze nad 2,5-kratno zgornjo normalno mejo in vrednosti bilirubina 1-krat nad zgornjo normalno mejo; posledično pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka, zato se docetaksela ne sme uporabljati, razen če je to strogo indicirano. Podatki za bolnike z okvaro jeter, ki so prejeli kombinacijo docetaksela za druge indikacije, niso na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost docetaksela za zdravljenje nazofaringealnega karcinoma pri otrocih, starih od enega meseca do manj kot 18. leta, še nista bili ugotovljeni. Docetaksel ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka prostate, karcinoma želodca ter raka glave in vratu, kamor pa ne spada manj diferenciriran nazofaringealni karcinom tipa II oz. III.

Starejši

Glede na podatke populacijske farmakokinetične analize ni posebnih navodil za uporabo zdravila pri starejših. Kadar se uporablja v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnikov, starih 60 let ali več, se priporoča zmanjšanje začetnega odmerka na 75 % (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Docetaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih, pri katerih je število nevtrofilcev pred začetkom zdravljenja manjše od 1.500 celic/mm³.

Docetaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ker za te bolnike ni razpoložljivih podatkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju raka dojke in nedrobnoceličnega pljučnega raka lahko 3-dnevna premedikacija v obliki peroralnega kortikosteroida, kot je deksametazon v odmerku 16 mg na dan (npr. 8 mg 2-krat na dan), ki jo bolnik prejme en dan pred infuzijo docetaksela, zmanjša pogostost in izrazitost zastajanja tekočine kot tudi izrazitost preobčutljivostnih reakcij, razen če je kontraindicirana. Pri zdravljenju raka prostate se premedikacija daje v obliki peroralnega deksametazona v odmerku 8 mg, ki ga bolnik prejme 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infuzijo docetaksela (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju z docetakselom je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so opažali v medianem obdobju sedmih dni, vendar je ta čas lahko krajši pri bolnikih, ki so že bili predhodno intenzivno zdravljeni. Vsem bolnikom, ki prejemajo docetaksel, je treba pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Ponovno zdravljenje z docetakselom se lahko uvede šele, ko je število nevtrofilcev $> 1.500 \text{ celic/mm}^3$ (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija (število nevtrofilcev je sedem dni ali več manjše od 500 celic/mm^3), je med naslednjimi cikli zdravljenja priporočljivo zmanjšati odmerek ali uporabiti ustrezne simptomatske ukrepe (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so docetaksel prejemali v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (TCF), sta se febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba pojavili redkeje pri tistih bolnikih, ki so prejemali profilaktični G-CSF. Bolniki, ki docetaksel prejemajo v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom, morajo za zmanjšanje tveganja za nastanek zapletene nevtropenije (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba) profilaktično prejemati G-CSF. Te bolnike je potrebno skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, ki so docetaksel prejemali v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom (TAC), sta se febrilna nevtropenija in/ali nevtropenična okužba pojavili redkeje pri tistih bolnikih, ki so prejemali primarno profilakso z G-CSF. Za zmanjšanje tveganja za zapleteno nevtropenijo (febrilno nevtropenijo, dolgotrajno nevtropenijo ali nevtropenično okužbo) pride primarna profilaksa z G-CSF v poštev pri tistih bolnicah, ki kot adjuvantno zdravljenje za raka dojke prejemajo docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom. Te bolnice je potrebno skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Preobčutljivostne reakcije

Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij, še posebej v času prve in druge infuzije. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela, zato morajo biti na voljo pripomočki za zdravljenje nizkega krvnega tlaka in bronhospazma. Če pride do blažjih simptomov preobčutljivostnih reakcij, kot so zardevanje ali lokalne kožne reakcije, zdravljenja ni potrebno prekiniti. V primeru hudih reakcij, kot so zelo nizek krvni tlak, bronhospazem ali generalizirani izpuščaji/eritem, pa je potrebno zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uvesti ustrezno terapijo. Bolniki, pri katerih se je pojavila huda preobčutljivostna reakcija, ne smejo ponovno prejeti docetaksela.

Kožne reakcije

Na okončinah (dlaneh in podplatih) so opažali lokalizirani kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Poročali so tudi o hudih simptomih, kot so izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Zastajanje tekočine

Bolnike, pri katerih se pojavi hudo zastajanje tekočine, npr. s plevralnim izlivom, perikardialnim izlivom ali ascitesom, je treba skrbno spremljati.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z docetaxelom v odmerku 100 mg/m² v obliki monoterapije, pri katerih je koncentracija serumskih transaminaz (ALT in/ali AST) nad 1,5-kratno zgornjo normalno mejo, hkrati s koncentracijo serumske alkalne fosfataze nad 2,5-kratno zgornjo normalno mejo, obstaja večje tveganje za pojav hudih neželenih učinkov, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepsa in gastrointestinalno krvavitvijo (ki sta lahko usodni), febrilno nevtropenijo, okužbami, trombocitopenijo, stomatitisom in astenijo. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov delovanja jeter priporočeni odmerek docetaxela 75 mg/m², teste delovanja jeter pa je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja in pred vsakim ponovnim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih koncentracija serumskega bilirubina presega zgornjo normalno mejo in/ali sta koncentraciji ALT in AST nad 3,5-kratno zgornjo normalno mejo in je hkrati koncentracija alkalne fosfataze nad 6-kratno zgornjo normalno mejo, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaxela ne sme uporabljati, razen če je to strogo indicirano.

Ključno klinično preskušanje, v katerem so preučevali kombinacijo docetaxela s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca, ni zajelo bolnikov, pri katerih sta bili vrednosti ALT in/ali AST nad 1,5-kratno zgornjo normalno mejo, vrednosti alkalne fosfataze nad 2,5-kratno zgornjo normalno mejo in vrednosti bilirubina več kot 1-krat nad zgornjo normalno mejo; posledično pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka, zato se docetaxela pri njih ne sme uporabljati, razen če je to strogo indicirano. Podatki za bolnike z okvaro jeter, ki so prejeli kombinacijo docetaxela za druge indikacije, niso na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

O zdravljenju z docetaxelom pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podatkov ni na voljo.

Bolezni živčevja

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

Kardiotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaxel v kombinaciji s trastuzumabom so opazili srčno popuščanje, še posebno, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicinom ali epirubicinom). Srčno popuščanje je lahko zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtjo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so kandidati za zdravljenje z docetaxelom v kombinaciji s trastuzumabom, je potrebno pred začetkom zdravljenja opraviti preiskave za oceno srčne funkcije. Srčno funkcijo je potrebno nadalje spremljati tudi med samim zdravljenjem (npr. vsake tri mesece), tako da se lažje prepozna bolnike, pri katerih bi se lahko razvila srčna disfunkcija. Podrobnejše podatke najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trastuzumab.

Drugo

Med zdravljenjem morajo tako moški kot ženske uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Moški morajo z uporabo le-te nadaljevati vsaj še šest mesecev po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Dotatna opozorila pri uporabi v okviru adjuvantne terapije raka dojke

Zapletena nevtropenija

Pri bolnicah, pri katerih se pojavi zapletena nevtropenija (dolgotrajna nevtropenija, febrilna

nevtropenija ali okužba) je potrebno razmisliti o G-CSF in zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Prebavni učinki

Simptomi kot so zgodnje abdominalne bolečine in občutljivost, povišana telesna temperatura, driska z ali brez nevtropenije, so lahko zgodnji znak resne gastrointestinalne toksičnosti, zato jih je potrebno nemudoma ovrednotiti in zdraviti.

Kongestivno srčno popuščanje

Bolnice je tako med terapijo kot po njej potrebno spremljati za morebitne simptome kongestivnega srčnega popuščanja.

Levkemija

Pri bolnicah, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), je zaradi tveganja za pojav zakasnjene mielodisplazije ali mieloične levkemije potrebno hematološko spremljanje po končanem zdravljenju.

Bolnice z več kot štirimi pozitivnimi bezgavkami

Vmesna analiza ni dokončno potrdila razmerja med koristjo in tveganjem za bolnice z več kot štirimi pozitivnimi bezgavkami, ki so prejemale docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Za bolnike, starejše od 70 let, podatkov o sočasni uporabi docetaksela z doksorubicinom in ciklofosfamidom ni na voljo.

Od 333 bolnikov, ki so v okviru študije raka prostate vsake tri tedne prejemali docetaksel, je bilo 209 bolnikov starih 65 let ali več, 68 bolnikov pa je bilo starih nad 75 let. Pri bolnikih, ki so vsake tri tedne prejemali docetaksel, je bila incidenca sprememb na nohtih, povezanih z zdravljenjem, enaka ali za 10 % višja pri bolnikih, starih 65 let ali več, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Incidenca povišane telesne temperature, driske, anoreksije in perifernih edemov, povezanih z zdravljenjem, je bila enaka ali za 10 % višja pri bolnikih, starih 75 let ali več, kot pri tistih, mlajših od 65 let.

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

Starejše bolnike, ki prejemajo docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom, je potrebno skrbno spremljati.

Pakiranje 20 mg/0,5 ml: To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

Pakiranje 80 mg/2 ml: Zdravilo vsebuje 13 vol % etanola (alkohola), to je do 152,1 mg na odmerek, kar ustreza 3 ml piva oziroma 1,3 ml vina na odmerek.

Škodljivo za tiste, ki trpijo za alkoholizmom.

Ta podatek je potrebno upoštevati tudi pri nosečnicah in doječih materah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, kot so bolniki z boleznimi jeter ali epilepsijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* so pokazale, da lahko na presnovo docetaksela vpliva sočasno jemanje spojin, ki inducirajo ali inhibirajo citokrom P450-3A ali se z njim presnavljajo (in ga tako lahko kompetitivno inhibirajo). Takšna zdravila so ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin in troleandomicin. Posledično je med sočasnim zdravljenjem bolnikov s temi zdravili potrebna previdnost, saj obstaja možnost pomembnega medsebojnega delovanja.

Docetaksel se v veliki meri (> 95 %) veže na beljakovine. Čeprav v študijah *in vivo* niso formalno raziskali morebitnega medsebojnega delovanja docetaksela s sočasno danimi drugimi zdravili, pa medsebojno delovanje z učinkovinami, ki se močno vežejo na beljakovine (npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilati, sulfametoksazolom in natrijevim valproatom), v okolju *in vitro* ni vplivalo na vezavo docetaksela na beljakovine. Tudi deksametazon ni vplival na vezavo docetaksela na beljakovine. Docetaksel ni vplival na vezavo digitoksina.

Docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega. Maloštevilni podatki iz ene same nenadzorovane študije so nakazovali na medsebojno delovanje docetaksela in karboplatina. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina za približno 50 % višji od vrednosti, o katerih so predhodno poročali med monoterapijo s karboplatinom.

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so preučevali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se presnavlja z CYP3A4, medtem ko je prednizon induktor CYP3A4.

Izkazalo se je, da prednizon nima statistično pomembnega učinka na farmakokinetiko docetaksela.

Docetaksel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A4 (npr. zaviralce proteaze, kot je ritonavir ter azole s protiglivičnim delovanjem, kot sta ketokonazol ali itraconazol).

Študija o medsebojnem delovanju zdravil, ki je zajela bolnike, ki so prejeli ketokonazol in docetaksel, je pokazala, da je ketokonazol za polovico zmanjšal očistek docetaksela, verjetno zato ker se docetaksel v glavnem (izključno) presnavlja s CYP3A4. Celo pri nižjih odmerkih se lahko pojavi zmanjšanje tolerance za docetaksel.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Tako moški kot ženske morajo v času zdravljenja z docetakselom ter še šest mesecev po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.4). Če bolnica v času zdravljenja z zdravilom Docetaksel Strides Arcolab International zanosi, jo je potrebno seznaniti z morebitnim škodljivim učinkom zdravila na plod.

Nosečnost

O uporabi docetaksela pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Če se ga aplicira med nosečnostjo, naj bi docetaksel povzročal hude okvare ob rojstvu. Študije na živalih so pokazale, da docetaksel vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Docetaksel Strides Arcolab International se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje matere zahteva zdravljenje z docetakselom.

Dojenje

Ni znano, ali se docetaksel izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov pri

dojenčkim je potrebno dojenje v času zdravljenja z docetakselom prekiniti.

Plodnost

V predkliničnih študijah se je izkazalo, da docetaksel deluje genotoksično in da lahko vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Pomembnost teh podatkov za ljudi ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

- 1.312 in 121 bolnikih, ki so prejeli docetaksel v odmerku 100 mg/m² oz. 75 mg/m² v obliki monoterapije.
- 258 bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom.
- 406 bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom.
- 92 bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom.
- 255 bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom.
- 332 bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 1.276 bolnikih (744 vključenih v študijo TAX 316, 532 pa v študijo GEICAM 9805), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (predstavljeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 300 bolnikih z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v študiji faze III in 79 bolnikov v študiji faze II), ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki).
- 174 in 251 bolnikih z rakom glave in vratu, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki).

Neželeni učinki so opisani na podlagi kriterijev *NCI-Common Toxicity Criteria* (3. stopnja, 3.-4. stopnja, 4. stopnja) ter terminologije po COSTART in MedDRA. Opredelitev pogostosti je sledeča: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V okviru vsake kategorije pogostosti so neželeni učinki glede na resnost razvrščeni od najbolj do najmanj resnega.

Pri uporabi samo docetaksela so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; mediani čas do dneva z najmanjšim številom nevtrofilcev je bil sedem dni, mediano trajanje hude nevtropenije [število nevtrofilcev manjše od 500 celic/mm³] je bilo prav tako sedem dni), slabokrvnost, alopecija, slabost, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Intenziteta neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, kadar se uporabi v kombinaciji z drugimi kemoterapevtskimi zdravili.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so predstavljeni tisti neželeni učinki (vseh stopenj), o katerih so poročali pri 10 % ali več. V skupini, ki je docetaksel prejela v kombinaciji s trastuzumabom, je prišlo, v primerjavi s skupino, ki je prejela docetaksel v obliki monoterapije, do povečane incidence resnih neželenih učinkov (40 % v primerjavi z 31 %) in neželenih učinkov četrte stopnje

(34 % v primerjavi s 23 %).

Pri kombinaciji s kapecitabinom so predstavljeni najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem ($\geq 5\%$), o katerih so poročali v preskušanju faze III pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih predhodno zdravljenje z antraciklini ni bilo uspešno (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin).

Pri uporabi docetaksela so pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije so se praviloma pojavile v nekaj minutah po začetku infundiranja docetaksela in so bile ponavadi blage do zmerne. Najpogosteje so poročali o simptomih, kot so zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja ter zvišanje telesne temperature ali mrzlica.

Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generalizirani izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je potrebno zmanjšati odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za blage do zmerne senzorične motnje so značilne parestezije, dizestezije ali bolečina s pekočim občutkom. Motorične motnje se v glavnem kažejo kot šibkost.

Bolezni kože in podkožja

Pojavljale so se reverzibilne, praviloma blage do zmerne kožne reakcije. Za te reakcije je bil značilen izpuščaj, vključno z lokaliziranimi izbruhi, predvsem na dlaneh in stopalih (vključno z resnim sindromom roka-noga), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto pa jih je spremljalo srbenje. Erupcije so se običajno pojavile v enem tednu po infuziji docetaksela. Redkeje so poročali tudi o hudih simptomih, kot so izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali ukiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Hujše bolezni nohtov se kažejo v obliki hipo- ali hiperpigmentacije, včasih pa tudi v obliki bolečine in oniholize.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Reakcije na mestu infundiranja so bile praviloma blage obsegale pa so hiperpigmentacijo, vnetje, pordelost ali suhost kože, flebitis ali ekztravazacijo in otekanje vene. Zastajanje tekočine je vključevalo dogodke, kot so periferni edem, redkeje tudi plevralni izliv, perikardialni izliv, ascites in povečanje telesne teže. Periferni edem se običajno najprej pojavi na nogah in lahko postane generaliziran; bolnik lahko pridobi 3 kg ali več. Zastajanje tekočine je tako po pogostnosti kot po intenziteti kumulativno (glejte poglavje 4.4).

Monoterapija z docetakselom v odmerku 100 mg/m²

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (3./4. stopnje: 5,7 %;	okužba, povezana z nevtropenijo 4.	

	vključno s sepso in pljučnico, usodni v 1,7 %)	stopnje (3./4. stopnje: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (4. stopnje: 76,4 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 8,9 %); febrilna nevtropenija	trombocitopenija (4. stopnje: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (3./4. stopnje: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (3. stopnje: 4,1 %); periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 4 %); disgevizija (huda oblika: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (3./4. stopnje: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		nizek krvni tlak, visok krvni tlak, krvavitve	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda oblika: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (3./4. stopnje: 5,3 %); driska (3./4. stopnje: 4 %); slabost (3./4. stopnje: 4 %); bruhanje (3./4. stopnje: 3 %)	zaprtje (huda oblika: 0,2 %); bolečine v trebuhu (huda oblika: 1 %); gastrointestinalna krvavitev (huda oblika: 0,3 %)	ezofagitis (huda oblika: 0,4%)
Bolezni kože in podkožja	alopecija; kožne reakcije (3./4. stopnje: 5,9 %); bolezni nohtov (huda oblika: 2,6 %)		

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda oblika: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (huda oblika: 6,5 %); astenija (huda oblika: 11,2 %); bolečina	reakcija na mestu aplikacije; ne kardialne bolečine v prsih (huda oblika: 0,4 %)	
Preiskave		povečana količina bilirubina v krvi - 3./4. stopnje (< 5 %); povečanje količine alkalne fosfataze v krvi - 3./4. stopnje (< 4 %); povišana vrednost AST - 3.4. stopnje (< 3 %); povišana vrednost ALT - 3./4. stopnje (< 2 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, pri katerih so se po zdravljenju z docetakselom v obliki monoterapije v odmerku 100 mg/m² pojavili nevrotoksični učinki. Dogodki so spontano izzveneli v treh mesecih.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redke: en primer nereverzibilne alopecije ob koncu študije. 73 % kožnih reakcij je v 21-ih dneh izzvenelo.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1.000 mg/m², mediani čas do prenehanja zastajanja tekočine pa 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmerno do hudo zastajanje tekočine nastopi kasneje (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m²) pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo, kot pri tistih, ki premedikacije (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m²) ne dobijo; vendar so o njem poročali pri nekaterih bolnikih med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Monoterapija z docetakselom v odmerku 75 mg/m²

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (3./4. stopnje: 5 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (4. stopnje: 54,2 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 10,8 %); trombocitopenija (4. stopnje: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (brez hude oblike)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (3./4. stopnje: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (brez hude oblike)
Žilne bolezni		nizek krvni tlak
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 3,3 %); stomatitis (3./4. stopnje: 1,7 %); bruhanje (3./4. stopnje: 0,8 %); driska (3./4. stopnje: 1,7 %)	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	alopecija; kožne reakcije (3./4. stopnje: 0,8 %)	bolezni nohtov (huda oblika: 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda oblika: 12,4 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 0,8 %); bolečina	
Preiskave		povečana količina bilirubina v krvi - 3./4. stopnje (< 2 %)

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (3./4. stopnje: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (4. stopnje: 91,7 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 9,4 %); febrilna nevtropenija; trombocitopenija (4. stopnje: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (3./4. stopnje:	

		1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (3. stopnje: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 0,4 %)	
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (brez hude oblike)	
Žilne bolezni			nizek krvni tlak
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 5 %); stomatitis (3./4. stopnje: 7,8 %); driska (3./4. stopnje: 6,2 %); bruhanje (3./4. stopnje: 5 %); zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	Alopecija; bolezni nohtov (huda oblika: 0,4 %); kožne reakcije (brez hude oblike)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda oblika: 8,1 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 1,2 %); bolečina	reakcija na mestu aplikacije	
Preiskave		zvišanje ravni bilirubina v krvi - 3./4. stopnje (< 2,5 %); zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi - 3./4. stopnje (< 2,5 %)	zvišanje ravni AST v krvi - 3./4. stopnje (< 1 %), zvišanje ravni ALT v krvi - 3./4. stopnje (< 1 %)

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in	okužba (3./4.		

parazitske bolezni	stopnje: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (4. stopnje: 51,5 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 6,9 %); trombocitopenija (4. stopnje: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (3./4. stopnje: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (3. stopnje: 3,7 %); periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (3./4. stopnje: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		nizek krvni tlak (3./4. stopnje: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 9,6 %); bruhanje (3./4. stopnje: 7,6 %); driska (3./4. stopnje: 6,4 %); stomatitis (3./4. stopnje: 2 %)		
Bolezni kože in podkožja	alopecija; bolezni nohtov (huda oblika: 0,7 %); kožne reakcije (3./4. stopnje: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda oblika: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda oblika: 9,9 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 0,7 %); povišana telesna temperatura (3./4. stopnje: 1,2 %)	reakcija na mestu aplikacije; bolečina	
Preiskave		zvišanje ravni bilirubina v krvi - 3./4. stopnje	zvišanje ravni AST - 3./4. stopnje (0,5 %);

		(2,1 %); zvišanje ravni ALT - 3./4. stopnje (1,3 %)	zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi – 3./4. stopnja (0,3 %)
--	--	--	--

Docetaksel v odmerku 100 mg/m² v kombinaciji s trastuzumabom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (3./4. stopnje: 32 %); febrilna nevtropenija (vključno z nevtropenijo zaradi povišane telesne temperature in uporabe antibiotikov) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezija, glavobol, disgevizija, hipoastezija	
Očesne bolezni	povečano 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	slabost, driska, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, bolezninohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgija, bolečine v okončinah, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edem, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečina, gripi podobna bolezen, bolečine v prsnem košu, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne teže	

Srčne bolezni

O simptomatskem srčnem popuščanju so poročali pri 2,2 % bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli samo docetaksel. V skupini, ki je prejela docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom je 64 % bolnikov predhodno dobivalo antracikline kot adjuvantno terapijo; v skupini, ki je prejela samo docetaksel, je bil ta delež 55 %.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosto: hematološka toksičnost je bila močneje izražena pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom, kot pri tistih, ki so prejeli samo docetaksel (nevtropenija 3./4. stopnje se je pojavila v 32 %; pri bolnikih, ki so prejeli samo docetaksel pa v 22 %; uporabljena so bila merila NCI-CTC). Zavedati se je potrebno, da je realna številka verjetno višja, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, od tega jih ima 76 % nevtropenijo 4. stopnje (na podlagi najmanjšega števila celic v krvi). Pri bolnikih, zdravljenih s trastuzumabom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s kapecitabinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (3./4. stopnje: < 1 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (3./4. stopnje: 63 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 10 %)	trombocitopenija (3./4. stopnje: 3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (3./4. stopnje: 1 %); zmanjšan tek	dehidracija (3./4. stopnje: 2%)
Bolezni živčevja	disgevizija (3./4. stopnje: < 1%), parestezija (3./4. stopnje: < 1%)	omotica; glavobol (3./4. stopnje: < 1 %); periferna nevropatija
Očesne bolezni	povečano solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (3./4. stopnje: 2 %)	dispneja (3./4. stopnje: 1 %); kašelj (3./4. stopnje: < 1 %); epistaksa (3./4. stopnje: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (3./4. stopnje: 18 %); driska (3./4. stopnje: 14 %); slabost (3./4. stopnje: 6 %); bruhanje (3./4. stopnje: 4 %); zaprtje (3./4. stopnje: 1 %); bolečine v trebuhu (3./4. stopnje: 2 %); dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	sindrom dlani in stopal (3./4. stopnje: 24 %); alopecija (3./4. stopnje: 6 %); bolezni nohtov (3./4. stopnje: 2 %)	dermatitis; eritematozni izpuščaj (3./4. stopnje: < 1 %); razbarvanje nohtov; oniholiza (3./4. stopnje: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega	mialgija (3./4. stopnje: 2 %); artralgija (3./4. stopnje: 1 %)	bolečine v okončinah (3./4. stopnje: < 1 %); bolečine v hrbtu (3./4.

tkiva		stopnje: 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (3./4. stopnje: 3 %); pireksija (3./4. stopnje: 1 %); utrujenost/oslabelost (3./4. stopnje: 5 %); periferni edem (3./4. stopnje: 1 %)	letargija; bolečina
Preiskave		povečanje telesne teže; zvišanje ravnih bilirubina v krvi - 3./4. stopnje (9 %)

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s prednizonom ali prednizolom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (3./4. stopnje: 3,3 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (3./4. stopnje: 32 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 4,9 %)	trombocitopenija (3./4. stopnje: 0,6 %); febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (3./4. stopnje: 0,6 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (3./4. stopnje: 0,6 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (3./4. stopnje: 1,2 %), disgevizija (3./4. stopnje: 0 %)	periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 0 %)
Očesne bolezni		povečano solzenje (3./4. stopnje: 0,6 %)
Srčne bolezni		zmanjšanje funkcije levega srčnega prekata (3./4. stopnje: 0,3 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa(3./4. stopnje: 0 %); dispneja (3./4. stopnje: 0,6 %); kašelj (3./4. stopnje: 0 %)
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 2,4 %); driska (3./4. stopnje: 1,2 %); stomatitis/faringitis (3./4. stopnje: 0,9 %); bruhanje (3./4. stopnje: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	Alopecija; bolezni nohtov (brez hude oblike)	eksfoliativni izpuščaj (3./4. stopnje: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega		artralgija (3./4. stopnje: 0,3 %)

sistema in vezivnega tkiva		0,3 %); mialgija (3./4. stopnje: 0,3 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (3./4. stopnje: 3,9 %); zastajanje tekočine (huda oblika: 0,6 %)	

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah z rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316) in negativnimi bezgavkami (GEICAM 9805) – združeni podatki

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (3./4. stopnje: 2,4 %); nevtropenična okužba (3./4. stopnje: 2,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	slabokrvnost (3./4. stopnje: 3 %); nevtropenija (3./4. stopnje: 59,2 %); trombocitopenija (3./4. stopnje: 1,6 %); febrilna nevtropenija (3./4. stopnje: NR)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (3./4. stopnje: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (3./4. stopnje: 1,5 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (3./4. stopnje: 0,6 %); periferna senzorična nevropatija (3./4. stopnje: < 0,1 %)	periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 0 %)	sinkopa (3./4. stopnje: 0 %); nevtrotoksičnost (3./4. stopnje: 0 %); somniačenca (3./4. stopnje: 0 %)
Očesne bolezni	konjunktivitis (3./4. stopnje: < 0,1 %)	povečano solzenje (3./4. stopnje: < 0,1 %)	
Srčne bolezni		aritmija (3./4. stopnje: 0,2 %)	
Žilne bolezni	vročinski oblivi (3./4. stopnje: 0,5 %)	nizek krvni tlak (3./4. stopnje: 0 %); flebitis (3./4. stopnje: 0 %)	limfedem (3./4. stopnje: 0 %)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (3./4. stopnje: 0 %)	
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 5,0 %); stomatitis (3./4. stopnje: 6,0 %); bruhanje (3./4. stopnje: 4,2 %); driska (3./4. stopnje: 3,4 %); zaprtje (3./4. stopnje: 0,5 %)	bolečine v trebuhu (3./4. stopnje: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (3./4. stopnje: < 0,1 %); bolezni kože (3./4. stopnje: 0,6 %); bolezni nohtov (3./4. stopnje: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (3./4. stopnje: 0,7 %); artralgijska (3./4. stopnje: 0,2 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja (3./4. stopnje: NR)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (3./4. stopnje: 10,0 %); pireksija (3./4. stopnje: NR); periferni edem (3./4. stopnje: 0,2 %)		
Preiskave		povečanje telesne teže (3./4. stopnje: 0 %); zmanjšanje telesne teže (3./4. stopnje: 0,2 %)	

Bolezni živčevja

V času spremljanja bolnikov je bila pri 12-ih od tistih 83-ih bolnikov, ki so ob koncu kemoterapije trpeli za periferno senzorično nevropatijo, le-ta še vedno prisotna.

Srčne bolezni

V času spremljanja bolnikov so pri 18-ih od 1.276-ih poročali o kongestivnem srčnem popuščanju. V študiji, ki je zajela bolnice s pozitivnimi bezgavkami (TAX 316), je v vsaki terapevtski skupini ena bolnica umrla zaradi zastoja srca.

Bolezni kože in podkožja

V času spremljanja bolnikov je bila pri 25-ih od tistih 736-ih bolnikov, ki so ob koncu kemoterapije trpeli za alopecijo, le-ta še vedno prisotna.

Motnje reprodukcije in dojk

V času spremljanja bolnic je bila pri 140-ih od tistih 251-ih bolnic, ki so ob koncu kemoterapije trpele za amenorejo, le-ta še vedno prisotna.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V času spremljanja bolnic v okviru študije TAX 316 je bil pri 18-ih od tistih 112-ih bolnic, ki so ob koncu kemoterapije trpele za perifernim edemom, le-ta še vedno prisoten; limfedem je bil še vedno prisoten pri 4-ih od 5-ih bolnic, ki so za njim trpele ob koncu študije GEICAM 9805.

Akutna levkemija / mielodisplastični sindrom

V medianem času spremljanja po končanem zdravljenju 77 mesecev se je akutna levkemija pojavila pri 1 od 532 (0,2 %) bolnic, ki so v okviru študije GEICAM 9805 prejemale docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid. Pri bolnicah, ki so prejemale fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid, o akutni levkemiji niso poročali. V nobeni od zdravljenih skupin niso postavili diagnoze mielodisplastičnega sindroma.

Spodnja preglednica kaže, da se je incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje zmanjšala pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso v obliki G-CSF, potem ko je ta postala obvezna v skupini, ki je v okviru študije GEICAM prejela docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC).

Nevtropenični zapleti pri bolnicah, ki so prejemale docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom z ali brez primarne profilakse v obliki G-CSF (GEICAM 9805)

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

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za zdravljenje adenokarcinoma želodca

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba; okužba (3./4. stopnje: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	slabokrvnost (3./4. stopnje: 20,9 %); nevtropenija (3./4. stopnje: 83,2 %); trombocitopenija (3./4. stopnje: 8,8 %);	

	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (3./4. stopnje: 1,7 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (3./4. stopnje: 11,7 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (3./4. stopnje: 8,7 %)	omotica (3./4. stopnje: 2,3 %); periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 1,3 %)
Očesne bolezni		povečano solzenje (3./4. stopnje: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		poslabšanje sluha (3./4. stopnje: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (3./4. stopnje: 1,0 %)
Bolezni prebavil	driska (3./4. stopnje: 19,7 %); slabost (3./4. stopnje: 16 %); stomatitis (3./4. stopnje: 23,7 %); bruhanje (3./4. stopnje: 14,3 %)	zaprtje (3./4. stopnje: 1,0 %); gastrointestinalne bolečine (3./4. stopnje: 1,0 %); ezofagitis/disfagija/odinofagija (3./4. stopnje: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (3./4. stopnje: 4,0 %)	pruritični izpuščaj (3./4. stopnje: 0,7 %); bolezni nohtov (3./4. stopnje: 0,7 %); luščenje kože (3./4. stopnje: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (3./4. stopnje: 19,0 %); povišana telesna temperatura (3./4. stopnje: 2,3 %); zastajanje tekočine (huda/smrtno nevarna oblika: 1 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Febrilna nevtropenija in nevtropenična okužba sta se pojavili pri 17,2 % oz. 13,5 % bolnikov, ne glede na uporabo G-CSF. G-CSF kot sekundarno profilakso so uporabili pri 19,3 % bolnikov (10,7 % ciklov zdravljenja). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so prejeli profilakso v obliki G-CSF, in pri 15,6 % tistih, ki profilakse niso prejeli, medtem ko se je nevtropenična okužba pojavila pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali profilakso v obliki G-CSF, in pri 12,9 % tistih, ki profilakse niso prejeli (glejte poglavje 4.2).

Docetaksel v odmerku 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za zdravljenje raka glave in vratu

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (3./4. stopnje: 6,3 %); nevtropenična okužba		

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina, povezana z rakavim obolenjem (3./4. stopnje: 0,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (3./4. stopnje: 76,3 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 9,2 %); trombocitopenija (3./4. stopnje: 5,2 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (brez hude oblike)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (3./4. stopnje: 0,6 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija; periferna senzorična nevropatija (3./4. stopnje: 0,6 %)	omotica	
Očesne bolezni		povečano solzenje; konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		poslabšanje sluha	
Srčne bolezni		ishemija miokarda (3./4. stopnje: 1,7 %); venska bolezen (3./4. stopnje: 0,6 %)	aritmija (3./4. stopnje: 0,6 %)
Žilne bolezni			
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 0,6 %); stomatitis (3./4. stopnje: 4,0 %); driska (3./4. stopnje: 2,9 %); bruhanje (3./4. stopnje: 0,6 %)	zaprtje; ezofagitis/disfagija/ odinofagija (3./4. stopnje: 0,6 %); bolečine v trebuhu; dispepsija; gastrointestinalna krvavitev (3./4. stopnje: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (3./4. stopnje: 10,9 %)	pruritični izpuščaj; suha koža; luščenje kože (3./4. stopnje: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (3./4. stopnje: 0,6 %)	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (3./4. stopnje: 3,4 %); pireksija (3./4. stopnje: 0,6 %); zastajanje tekočine; edem		
Preiskave		povečanje telesne teže	

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (3./4. stopnje: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in nepoređljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina, povezana z rakavim obolenjem (3./4. stopnje: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (3./4. stopnje: 83,5 %); slabokrvnost (3./4. stopnje: 12,4 %); trombocitopenija (3./4. stopnje: 4,0 %); febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (3./4. stopnje: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (3./4. stopnje: 0,4%), periferna senzorična nevropatija (3./4. stopnja: 1,2%)	omotica (3./4. stopnje: 2,0 %); periferna motorična nevropatija (3./4. stopnje: 0,4 %)	
Očesne bolezni		povečano solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	poslabšanje sluha (3./4. stopnje: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (3./4. stopnje: 2,0 %)	ishemija miokarda
Žilne bolezni			venska bolezen
Bolezni prebavil	slabost (3./4. stopnje: 13,9 %); stomatitis (3./4. stopnje: 20,7 %); bruhanje (3./4. stopnje: 8,4 %); driska (3./4. stopnje: 6,8 %);	dispepsija (3./4. stopnje: 0,8 %); gastrointestinalne bolečine (3./4. stopnje: 1,2 %); gastrointestinalna krvavitev (3./4. stopnje: 0,4 %)	

	ezofagitis/disfagija/ odinofagija (3./4. stopnje: 12,0 %); zaprtje (3./4. stopnje: 0,4 %)		
--	---	--	--

Bolezni kože in podkožja	alopecija (3./4. stopnje: 4,0 %); pruritični izpuščaj	suha koža, deskvamacija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (3./4. stopnje: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (3./4. stopnje: 4,0 %); pireksija (3./4. stopnje: 3,6 %); zastajanje tekočine (3./4. stopnje: 1,2 %); edem (3./4. stopnje: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne teže		povečanje telesne teže

Izkušnje iz obdobja po tem, ko je bilo zdravilo dano na trg

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

Poročali so o zelo redkih primerih akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma, pogojenih z odmerjanjem docetaksela v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki in/ali radioterapijo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaterih primerih anafilaktičnega šoka, ki je bil včasih tudi usoden.

Bolezni živčevja

Pri dajanju docetaksela so opažali redke primere krčev ali prehodne izgube zavesti. Te reakcije se včasih pojavijo tudi med infundiranjem zdravila.

Očesne bolezni

Poročali so o zelo redkih primerih prehodnih motenj vida (svetlikajoče lise, svetlikajoča svetloba, izpad vidnega polja), ki so se praviloma pojavili med infundiranjem zdravila in v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami. Ti simptomi so po prekinitvi infuzije izzveneli. Redkeje so poročali tudi o solzenju s konjunktivitisom ali brez njega ter o obstrukciji solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Poročali so o redkih primerih ototoksičnosti, poslabšanju sluha in/ali izgubi sluha.

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Žilne bolezni

Redko so poročali o venski tromboemboliji.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

V redkih primerih so poročali o sindromu akutne dihalne stiske, intersticijski pljučnici in pljučni fibrozi. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so poročali o redkih primerih radiacijskega pnevmonitisa.

Bolezni prebavil

Poročali so o redkih primerih dehidracije zaradi prebavnih motenj, gastrointestinalne perforacije, ishemičnega kolitisa, kolitisa in nevtropeničnega enterokolitisa. Poročali so tudi o redkih primerih ileusa in zapori črevesja.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Poročali so o zelo redkih primerih hepatitisa, včasih tudi s smrtnim izidom, in sicer pri bolnikih s predhodnimi težavami z jetri.

Bolezni kože in podkožja

Pri zdravljenju z docetakselom so poročali o zelo redkih primerih kožnega eritematoznega lupusa in o mehurjastih izpuščajih, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. V nekaterih primerih so k nastanku teh sprememb morda pripomogli tudi drugi spremljajoči dejavniki. Pri zdravljenju z docetakselom so poročali tudi o simptomih, podobnih sklerodermalnim spremembam, pred katerimi se je običajno pojavil periferni limfedem.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

O pojavu radiacijskega izpuščaja so poročali le redko. Zastajanja tekočine niso spremljale akutne epizode oligurije ali nizkega krvnega tlaka. V redkih primerih so poročali o dehidraciji in pljučnem edemu.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju obstajajo le redka poročila. Za prevelik odmerek docetaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerka je potrebno bolnika obdržati na specializiranem oddelku in skrbno spremljati njegove življenjske funkcije. V primerih prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati poslabšanje neželenih učinkov. Glavni pričakovani zapleti v primeru prevelikega odmerka so supresija kostnega mozga, periferna nevtoksičnost in mukozitis. Ko se ugotovi, da je bolnik prejel prevelik odmerek, mora čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Po potrebi je potrebno uvesti tudi druge simptomatske ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01CD02

Predklinični podatki

Docetaksel je zdravilo z delovanjem na novotvorbe (citostatik), ki deluje tako, da spodbuja povezovanje tubulina v stabilne mikrotubule in zavira njihovo razgrajevanje, kar izrazito zmanjša količino prostega tubulina. Vezava docetaksela na mikrotubule ne spremeni števila protofilamentov.

Za docetaksel so v *in vitro* okolju dokazali, da vpliva na celično mikrotubularno mrežo, nujno za vitalno mitotično in interfazno celično delovanje.

Za docetaksel so v *in vitro* okolju v okviru klonogenih preizkusov dokazali, da deluje citotoksično na različne linije mišjih in človeških tumorskih celic in na sveže odstranjene človeške tumorske celice. Docetaksel znotraj celic doseže visoko koncentracijo in ima dolg čas zadrževanja v celicah. Poleg tega so ugotovili, da je docetaksel aktiven na nekaterih (ne pa na vseh) celičnih linijah s prekomerno izraženim p-glikoproteinom, ki ga kodira gen za rezistenco proti več zdravilom. *In vivo* docetaksel ni odvisen od režima odmerjanja in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja na napredovale tumorje, odvzete na miših in ljudeh.

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 preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami in rezultatom telesne zmogljivosti po Karnofskem (KPS) ≥ 80 %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4+) je bilo 1.491 bolnic naključno razvrščenih v dve skupini. Bolnice v eni skupini so prejemale docetaksel v odmerku 75 mg/m², ki so jim ga aplicirali eno uro po odmerjanju doksorubicina v odmerku 50 mg/m² in ciklofosfamida v odmerku 500 mg/m² (skupina TAC), tiste v drugi skupini pa so prejemale doksorubicin v odmerku 50 mg/m², ki sta mu sledila fluorouracil v odmerku 500 mg/m² in ciklofosfamid v odmerku 500 mg/m² (skupina FAC). Bolnice so oba režima odmerjanja prejele v šestih ciklih, in sicer na vsake tri tedne po en cikel. Docetaksel so prejele v obliki enourne infuzije, vsa druga zdravila pa so prvi dan prejele v obliki intravenskega bolusa. Bolnice, pri katerih se je pojavila zapletena nevtropenija (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso prejele G-CSF. Bolnice v skupini TAC so deset dni prejemale antibiotično profilakso v obliki ciprofloksacina, in sicer v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan z začetkom petega dne vsakega cikla oz. ekvivalentno obliko profilakse. V obeh skupinah so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije prejemale tamoksifen v odmerku 20 mg na dan, in sicer v obdobju do petih let po koncu terapije. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah, prejelo pa jo je 69 % bolnic v skupini TAC in 72 % bolnic iz skupine FAC.

Opravljen je bil vmesna analiza z medianim obdobjem spremljanja bolnic po zdravljenju do 55 mesecev. Primerjava med eno in drugo skupino je pokazala, da je bilo preživetje brez bolezni v skupini TAC pomembno daljše kot v skupini FAC. Pogostnost ponovnega pojava bolezni po petih letih je bila pri bolnicah iz skupine TAC manjša kot pri tistih iz skupine FAC (25 % v primerjavi s 32 %), kar pomeni zmanjšanje absolutnega tveganja za 7 % ($p = 0,001$). Tudi skupno preživetje ob petem letu je bilo v skupini TAC pomembno večje kot v skupini FAC (87 % v primerjavi z 81 %). To pomeni absolutno znižanje tveganja za smrt za 6 % ($p = 0,008$). Podskupine bolnic iz skupine TAC so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih:

Podskupina bolnic	Število bolnic	Preživetje brez bolezni			Skupno preživetje		
		Razmerje tveganja*	(95 % IZ)	p =	Razmerje tveganja*	(95 % IZ)	p =
Št. pozitivnih bezgavk							
Skupaj	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

* Razmerje tveganja manj kot 1 pomeni, da je terapija TAC v primerjavi s terapijo FAC povezana tako z daljšim preživetjem brez bolezni kot daljšim skupnim preživetjem.

Vmesna analiza ni pokazala ugodnih učinkov terapije TAC pri bolnicah z več kot štirimi pozitivnimi bezgavkami (37 % študijske populacije). Učinki se zdijo manj izraziti kot pri bolnicah z 1-3 pozitivnimi bezgavkami. Na tej stopnji analize za bolnice s štirimi ali več pozitivnimi bezgavkami niso v celoti potrdili razmerja med koristjo in tveganjem.

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

Podatki iz multicentričnega odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke z negativnimi bezgavkami, ki so primerne za prejemanje kemoterapije.

1.060 bolnic je bilo naključno razvrščenih ali v skupino, ki je prejela docetaksel v odmerku 75 mg/m² eno uro po odmerjanju doksorubicina v odmerku 50 mg/m² in ciklofosfamida v odmerku 500 mg/m² (539 bolnic v skupini TAC), ali v skupino, ki je prejela doksorubicin v odmerku 50 mg/m², čemur je sledilo odmerjanje fluorouracila 500 mg/m² in ciklofosfamida 500 mg/m² (521 bolnic v skupini FAC) kot adjuvantno terapijo za zdravljenje operabilnega raka dojke z negativnimi bezgavkami pri bolnicah z velikim tveganjem ponovnega pojava bolezni po St. Gallenskih merilih iz leta 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). Bolnice so oba režima odmerjanja prejele v šestih ciklih, in sicer na vsake tri tedne po en cikel. Bolnice so docetaksel prejele v obliki enourne infuzije, vsa druga zdravila pa so vsake tri tedne prejele intravensko prvi dan. Po tem, ko so naključno razvrstili 230 bolnic v skupino TAC, je primarna profilaksa v obliki G-CSF postala obvezna. Incidenca nevtropenije, febrilne nevtropenije in nevtropeničnih okužb 4. stopnje se je pri bolnicah, ki so prejemale primarno profilakso v obliki G-CSF (glejte poglavje 4.8), zmanjšala. V obeh skupinah so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi (ER) in/ali progesteronskimi receptorji (PR) po zadnjem ciklu kemoterapije prejemale tamoksifen v odmerku 20 mg na dan, in sicer v obdobju do petih let po koncu terapije. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah, prejelo pa jo je 57,3 % bolnic v skupini TAC in 51,2 % bolnic iz skupine FAC.

Mediano spremljanje bolnic po končanem zdravljenju je bilo 77 mesecev. Primerjava med eno in drugo skupino je pokazala, da je bilo preživetje brez bolezni v skupini TAC pomembno daljše kot v skupini FAC. Bolnice iz skupine TAC so imele 32 % manjše tveganje ponovnega pojava bolezni v primerjavi z bolnicami iz skupine FAC (razmerje tveganja = 0,68, 95 % IZ (0,49-0,93), p = 0,01). Tudi celotno preživetje je bilo v skupini TAC daljše; tveganje za smrt je bilo med bolnicami v skupini TAC za 24 % manjše kot med bolnicami iz skupine FAC (razmerje tveganja = 0,76, 95 % IZ (0,46-1,26), p = 0,29). Kljub vsemu pa v porazdelitvi celotnega preživetja med obema skupinama ni bilo pomembne razlike.

Podskupine bolnic iz skupine TAC so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih (glejte spodnjo preglednico):

Analize podskupin - adjuvantno zdravljenje bolnic v študiji raka dojke z negativnimi bezgavkami (analiza populacije vključenih bolnikov)

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

*Razmerje tveganja (TAC/FAC) manj kot 1 pomeni, da je terapija TAC povezana z daljšim preživetjem brez bolezni kot terapija FAC.

Spodaj so predstavljene eksplorativne analize podskupin glede preživetja brez bolezni, ki so bile izvedene pri bolnicah, ki izpolnjujejo St. Gallenska merila iz leta 2009 za kemoterapijo (populacija vključenih bolnikov)

	TAC	FAC	Razmerje tveganja (TAC/FAC)	
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95 % IZ)	p-vrednost
Izpolnjuje pogoje za kemoterapijo ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin in ciklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosfamid
IZ = interval zaupanja; ER = estrogenski receptor
PR = progesteronski receptor
^aER/PR-negativni ali 3. stopnje ali tumor v velikosti > 5 cm

Razmerje tveganja temelji na Coxovem modelu sorazmernih tveganj, ki kot dejavnik tveganja upošteva zdravljeno skupino.

Docetaksel v obliki monoterapije

Z docetakselom v priporočenem odmerku 100 mg/m² telesne površine na vsake tri tedne sta bili opravljeni dve randomizirani primerjalni študiji faze III, ki sta vključevali 326 bolnic z metastatskim rakom dojke, pri katerih ni bilo uspešno zdravljenje z alkilirajočimi zdravili in 392 bolnic z metastatskim rakom dojke, pri katerih ni bilo uspešno zdravljenje z antraciklini.

Pri bolnicah, pri katerih zdravljenje z alkilirajočimi sredstvi ni uspelo, so naredili primerjavo med docetakselom in doksorubicinom (75 mg/m² vsake tri tedne). Docetaksel sicer ni vplival na celotni čas preživetja (docetaksel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev, $p = 0,38$) niti na čas do napredovanja bolezni (docetaksel 27 tednov, doksorubicin 23 tednov, $p = 0,54$), je pa zvečal stopnjo 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 docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 prejemnic (9 %) doksorubicina pa ga je prekinilo zaradi kardiotsičnih učinkov (trije primeri usodnega kongestivnega srčnega popuščenja).

Pri bolnicah, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni uspelo, so docetaksel primerjali s kombinacijo mitomicina C in vinblastina (12 mg/m² vsakih šest tednov in 6 mg/m² vsake tri tedne). Docetaksel je zvečal stopnjo 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 čas celotnega preživetja (11 mesecev v primerjavi z 9 meseci, $p = 0,01$).

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

Izvedli so odprto multicentrično randomizirano študijo faze III, v kateri so primerjali monoterapijo docetaksela s paklitakselom pri zdravljenju napredovalega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje bi moralo vključevati enega od antraciklinov. 449 bolnic so razvrstili v dve skupini, od katerih so ene prejemale monoterapijo z docetakselom v odmerku 100 mg/m² v obliki enourne infuzije, druge pa paklitaksel v odmerku 175 mg/m² v obliki triurne infuzije. Oba režima odmerjanja so bolnice prejemale vsake tri tedne.

Docetaksel sicer ni vplival na primarni končni cilj študije, t.j. skupno stopnjo odziva (32 % v primerjavi s 25 %, $p = 0,10$), podaljšal pa je mediani čas do napredovanja bolezni (24,6 tedna v primerjavi s 15,6 tedna, $p < 0,01$) in mediani čas preživetja (15,3 meseca v primerjavi z 12,7 meseca, $p = 0,03$).

Pri monoterapiji z docetakselom so zabeležili več neželenih učinkov 3./4. stopnje (55,4 %) kot pri terapiji s paklitakselom (23,0 %).

Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom

V obsežni randomizirani študiji faze III, v katero je bilo vključenih 429 bolnic z metastatsko boleznijo, ki predhodno še niso bile zdravljene, so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m²) in

docetaksela (75 mg/m²) (skupina AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (skupina AC). Oba režima odmerjanja so bolnice prejemale na prvi dan vsake tri tedne.

- Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini AT znatno daljši kot v skupini AC, $p = 0,0138$. Mediani čas do napredovanja bolezni je znašal 37,3 tedna (95 % IZ: 33,4 - 42,1) v skupini AT in 31,9 tedna (95 % IZ: 27,4 - 36,0) v skupini AC.
- Skupna stopnja odziva je bila v skupini AT pomembno višja kot v skupini AC, $p = 0,009$. Skupna stopnja odziva je znašala 59,3 % (95 % IZ: 52,8 - 65,9) v skupini AT in 46,5 % (95 % IZ: 39,8 - 53,2) v skupini AC.

V primerjavi s skupino AC, so v tej študiji v skupini AT zabeležili večjo incidenco hude nevtropenije (90 % v primerjavi z 68,6 %), febrilne nevtropenije (33,3 % v primerjavi z 10 %), okužb (8 % v primerjavi z 2,4 %), driske (7,5 % v primerjavi z 1,4 %), astenije (8,5 % v primerjavi z 2,4 %) in bolečine (2,8 % v primerjavi z 0 %). Po drugi strani pa so v skupini AC opazili večjo incidenco hude slabokrvnosti (15,8 % v primerjavi z 8,5 %) kot v skupini AT, ter tudi večjo incidenco hude kardiotoksičnosti: kongestivno srčno popuščanje (3,8 % v primerjavi z 2,8 %), absolutno zmanjšanje LVEF ≥ 20 % (13,1 % v primerjavi s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF ≥ 30 % (6,2 % v primerjavi z 1,1 %). Do smrti zaradi zastrupitve je prišlo pri 1 bolnici v skupini AT (kongestivno srčno popuščanje) in pri 4 bolnicah v skupini AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V kakovosti življenja, ki so jo ocenjevali na podlagi vprašalnika EORTC, v obeh skupinah ni bilo opaziti večjih sprememb ali nihanj med obdobjem zdravljenja in kasnejšim obdobjem sledenja.

Docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom

Docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom so preučevali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2 in ki predhodno niso prejemale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinosedemdeset bolnic je bilo naključno razvrščenih v dve skupini. V eni so prejemale docetaksel (100 mg/m²) v kombinaciji s trastuzumabom, v drugi samo docetaksel (100 mg/m²). 60 % bolnic je pred tem prejelo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba se je izkazala za učinkovito, ne glede na to, ali so bolnice pred tem dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavna metoda za ugotavljanje HER2-pozitivne bolezni v tem ključnem preskušanju je bila imunohistokemijska metoda (IHC – *immunohistochemistry*). Manjše število bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne in situ hibridizacije (FISH - *fluorescence in-situ hybridization*). V tem preskušanju je imelo 87 % bolnic bolezen z rezultatom 3+ po imunohistokemijski metodi, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen z rezultatom 3+ po imunohistokemijski metodi, ki je bila tudi FISH-pozitivna. Rezultati o učinkovitosti so zbrani v spodnji preglednici:

Parameter	Docetaksel ¹ plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ n = 94
Stopnja odziva (95% IZ)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediano trajanje odziva (v mesecih) (95 % IZ)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediani ČDN (v mesecih) (95 % IZ)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)

Mediani čas preživetja (v mesecih) (95 % IZ)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ¹ (17,6-28,9)
--	--------------------------------	----------------------------------

ČDN = čas do napredovanja (bolezni); "ne" pomeni, da ta rezultat še ni bil ocenjen ali dosežen.

¹ Celotna analiza (vključeni bolniki z namenom zdravljenja)

² Ocenjen mediani čas preživetja

Docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspelem zdravljenju s citotoksično kemoterapijo, ki je vključevala antraciklin. V tem preskušanju so 255 bolnic naključno razvrstili v skupino, ki je prejela docetaksel (75 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije na vsake tri tedne) v kombinaciji s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan po dva tedna, čemur je sledil enotedenski premor). 256 bolnic pa so naključno razvrstili v skupino, ki je prejela samo docetaksel (100 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije na vsake tri tedne). Preživetje je bilo boljše v skupini, ki je prejela docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom ($p = 0,0126$). Mediani čas preživetja je bil 442 dni (za skupino, ki je prejela docetaksel in kapecitabin) v primerjavi s 352 dni (za skupino, ki je prejela samo docetaksel). Skupni objektivni stopnji odziva pri vsej naključno razvrščeni populaciji (ocena raziskovalca) sta bili 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) v primerjavi z 29,7 % (samo docetaksel), $p = 0,0058$. Čas do napredovanja bolezni je bil daljši v skupini, ki je prejela docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom ($p = 0,0001$). Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 186 dni (v skupini, ki je prejela docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom) v primerjavi s 128 dni (v skupini, ki je prejela samo docetaksel).

*Nedrobnocelični pljučni rak**Bolniki, ki so jih predhodno zdravili s kemoterapijo z ali brez radioterapije*

V študiji faze III sta bila čas do napredovanja bolezni (12,3 tedna v primerjavi s 7 tedni) in skupni čas preživetja pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki so prejeli docetaksel v odmerku 75 mg/m², pomembno daljša, kot pri najboljši podporni oskrbi. Tudi odstotek enoletnega preživetja je bil v skupini, ki je prejela docetaksel (40 %), pomembno višji kot v skupini, ki je bila deležna najboljše podporne oskrbe (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m², so potrebovali manj morfinskih analgetikov ($p < 0,01$), nemorfinskih analgetikov ($p < 0,01$), drugih, z boleznijo povezanih zdravil ($p = 0,06$) in radioterapije ($p < 0,01$) kot tisti, ki so bili deležni najboljše podporne oskrbe. Pri tistih bolnikih, ki so jih lahko ocenili, je bila skupna stopnja odziva 6,8 %, mediani čas trajanja odziva pa 26,1 tedna.

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

V preskušanju faze III so 1.218 bolnikov z neresektabilnim, nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so po Karnofskem dosegli rezultat telesne zmogljivosti 70 % ali več in predhodno niso prejeli kemoterapije za svojo bolezen, naključno razvrstili v tri skupine. Bolniki v prvi skupini so na vsake tri tedne prejeli docetaksel (T) v odmerku 75 mg/m² v obliki enourne infuzije, čemur je takoj sledilo 30-60 minutno odmerjanje cisplatina (Cis) v odmerku 75 mg/m². Bolniki v drugi skupini so na vsake tri tedne prejeli docetaksel (T) v odmerku 75 mg/m² v obliki enourne infuzije v kombinaciji s 30-60 minutnim odmerjanjem karboplatina (AUC 6 mg/ml.min). Bolniki v tretji skupini so 1., 8., 15. in 22. dan prejeli vinorelbin (V) v odmerku 25 mg/m² (6-10 min), čemur je prvi dan zdravljenja, ki so ga ponavljali vsake štiri tedne, sledil odmerek cisplatina 100 mg/m².

Podatki o času preživetja, medianem času do napredovanja in stopnji odziva v dveh skupinah te študije so zbrani v spodnji preglednici:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistična analiza
Skupno preživetje (primarni končni cilj študije):			
Mediani čas preživetja (v mesecih)	11,3	10,1	Razmerje tveganja: 1,122 [97,2 % IZ: 0,937; 1,342]*
Enoletno preživetje (%)	46	41	Razlika v zdravljenju: 5,4 % [95 % IZ: -1,1; 12,0]
Dvoletno preživetje (%)	21	14	Razlika v zdravljenju: 6,2 % [95 % IZ: 0,2; 12,3]
Mediani čas do napredovanja bolezni (v mesecih):	22,0	23,0	Razmerje tveganja: 1,032 [95 % IZ: 0,876; 1,216]
Skupna stopnja odziva (%):	31,6	24,5	Razlika v zdravljenju: 7,1 % [95 % IZ: 0,7; 13,5]

*: vrednost korigirana za multiple primerjave in prilagojena za stratifikacijske faktorje (stadij bolezni in predel zdravljenja) na podlagi ocenljive populacije bolnikov.

Med sekundarnimi končnimi cilji študije so bili: sprememba bolečine, skupna ocena kakovosti življenja po EuroQoL-5D, *Lung Cancer Symptom Scale* in spremembe telesne zmogljivosti po Karnofskem. Rezultati navedenih končnih ciljev so potrdili rezultate primarnih končnih ciljev.

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

Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, neodzivnim na hormone, sta bili ocenjeni v randomiziranem, multicentričnem preskušanju faze III. V spodnje terapevtske skupine so naključno razvrstili 1.006 bolnikov, katerih rezultat telesne zmogljivosti po Karnofskem je bil enak ali večji od 60:

- Docetaksel 75 mg/m² vsake tri tedne, 10 ciklov.
- Docetaksel 30 mg/m² apliciran tedensko prvih pet tednov 6-tedenskega cikla, po pet ciklov.
- Mitoksantron 12 mg/m² vsake tri tedne, 10 ciklov.

V vseh treh skupinah so bolniki neprekinjeno dvakrat dnevno prejeli tudi prednizon ali prednizolon v odmerku 5 mg.

Pri bolnikih, ki so vsake tri tedne prejeli docetaksel, je bil skupni čas preživetja pomembno daljši kot pri bolnikih, ki so prejeli mitoksantron. Povečanje preživetja v skupini, ki je docetaksel prejela tedensko, ni bilo statistično pomembno v primerjavi s skupino, ki je prejela mitoksantron. Učinkovitost končnih ciljev med skupino, ki je prejela docetaksel in kontrolno skupino, je predstavljena v spodnji preglednici:

Končni cilj	Docetaksel vsake tri tedne	Docetaksel tedensko	Mitoksantron vsake tri tedne
Število bolnikov	335	334	337
Mediani čas preživetja (v mesecih)	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
Stopnja odziva 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
Stopnja odziva 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
Stopnja odziva 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 test "log-rank"

*Prag statistične pomembnosti = 0,0175

**PSA (*Prostate-Specific Antigen*): Prostatični specifični antigen

Glede na to, da se je za zdravljenje s tedenskim odmerkom docetaksela izkazalo, da ima rahlo boljši varnostni profil kot zdravljenje z odmerkom docetaksela vsake tri tedne, je mogoče, da bi določenim bolnikom bolj koristilo tedensko odmerjanje.

Kar zadeva splošno kakovost življenja med zdravljenimi skupinami ni bilo statistično pomembnih razlik.

Adenokarcinom želodca

Opravljen je bilo multicentrično, odprto, randomizirano preskušanje, v okviru katerega so ocenjevali varnost in učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki še niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov, ki so na testu telesne zmogljivosti po Karnofskem dosegli rezultat > 70. Bolniki v eni skupini so prejeli docetaksel (T) (75 mg/m² prvi dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m² prvi dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² na dan, 5 dni), v drugi skupini pa cisplatin (100 mg/m² prvi dan) in 5-fluorouracil (1.000 mg/m² na dan, 5 dni). En cikel zdravljenja je bil v skupini TCF dolg tri tedne, v skupini CF pa 4 tedne. V skupini TFC je bilo mediano število ciklov zdravljenja, ki so jih prejeli bolniki, 6 (z razponom od 1-16), v skupini CF pa 4 (z razponom od 1-12). Primarni končni cilj je bil čas do napredovanja bolezni. V skupini TCF se je tveganje za napredovanje bolezni znižalo za 32,1% in je bilo povezano s pomembno daljšim časom do napredovanja bolezni (p = 0,0004). Tudi skupni čas preživetja je bil v skupini TCF pomembno daljši

($p = 0,0201$), in sicer se je tveganje za umrljivost znižalo za 22,7 %. Rezultati o učinkovitosti so zbrani v spodnji preglednici:

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

Končni cilj	TCF n = 221	CF n = 224
Mediani čas do napredovanja bolezni (v mesecih) (95 % IZ)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-vrednost	0,0004	
Mediani čas preživetja (v mesecih) (95 % IZ)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Dvoletna ocena (%)	18,4	8,8
Razmerje tveganja (95 % IZ)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-vrednost	0,0201	
Skupna stopnja odziva (popolni odziv + delni odziv) (%)	36,7	25,4
p-vrednost	0,0106	
Napredovala bolezen kot najboljši skupni odziv (%)	16,7	25,9

*Nestratificirani test "log-rank"

V primerjavi s terapijo s CF, analize podskupin na podlagi starosti, spola in rase govorijo v prid terapije s TCF.

V ponovni analizi preživetja, ki je bila opravljena pri medianem času spremljanja po zdravljenju 41,6 meseca, ni bilo več opaziti statistično značilne razlike, čeprav je bil režim s TCF še vedno ugodnejši; kljub temu je ponovna analiza pokazala, da so koristi terapije TCF v primerjavi s CF jasno opazne med 18. in 30. mesecem spremljanja.

V splošnem pa rezultati kakovosti življenja in klinične koristi dosledno kažejo izboljšanje v skupini, ki je prejela terapijo 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 telesne zmogljivosti po Karnofskem ($p = 0,0088$).

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi radioterapija (TAX323)
Varnost in učinkovitost docetaksela pri indukcijskem zdravljenju bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentričnem, odprtem, randomiziranem preskušanju faze III (TAX323). V okviru te študije so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim SCCHN in telesno zmogljivostjo po WHO 0 ali 1 naključno razvrstili v eno od dveh terapevtskih skupin. Bolniki v skupini z docetakselom so prejeli docetaksel (T) v odmerku 75 mg/m², čemur je sledilo odmerjanje cisplatina (P) v odmerku 75 mg/m², temu pa odmerjanje 5-fluorouracila (F) v odmerku 750 mg/m² na dan v obliki neprekinjene infuzije pet dni zapored.

Če so po dveh ciklih odmerjanja opazili vsaj minimalen odziv (≥ 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno

merjene velikosti tumorja), so ta režim odmerjanja ponovili štirikrat, in sicer na vsake tri tedne. Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom štirih in najdaljšim presledkom sedmih tednov) so bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, sedem tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT).

Bolniki v primerjalni skupini so prejeli cisplatin (P) v odmerku 100 mg/m², čemur je sledilo odmerjanje 5-fluorouracila (F) v odmerku 1.000 mg/m²/dan pet dni. Če so po dveh ciklih odmerjanja opazili vsaj minimalen odziv ($\geq 25\%$ zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja), so ta režim odmerjanja ponovili štirikrat, in sicer na vsake tri tedne. Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom štirih in najdaljšim presledkom sedmih tednov) so bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, sedem tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali bodisi s konvencionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat na dan, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy), ali s pospešenimi/hiperfrakcioniranimi režimi obsevalnega zdravljenja (dvakrat na dan, z minimalnim intervalom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene režime so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirane režime pa 74 Gy. Kirurška odstranitev tumorja je bila dovoljena po kemoterapiji, pred ali po radioterapiji. Bolniki v skupini TPF so deset dni prejeli antibiotično profilakso v obliki ciprofloksacina, in sicer v odmerku 500 mg peroralno dvakrat na dan, z začetkom petega dne vsakega cikla oz. ekvivalentno obliko profilakse.

Primarni končni cilj te študije, t.j. preživetje brez napredovanja bolezni, je bil v skupini TPF pomembno daljši kot v skupini PF, $p = 0,0042$ (mediani čas preživetja brez napredovanja bolezni: 11,4 meseca v primerjavi z 8,3 meseca), pri čemer je bil celotni mediani čas spremljanja 33,7 meseca. Tudi mediani skupni čas preživetja je bil v skupini TPF pomembno daljši kot v skupini PF (mediani čas preživetja: 18,6 meseca v primerjavi s 14,5 meseca), pri čemer se je tveganje za umrljivost znižalo za 28 %, $p = 0,0128$. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji preglednici:

Učinkovitost docetaksela pri induksijskem zdravljenju bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovanim SCCHN (analiza populacije vključenih bolnikov)

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

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

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

*Coxov model (prilagoditev glede na mesto primarnega tumorja, klinični stadij T in N in telesno zmogljivost po WHO)

**Test "log-rank"

*** Hi-kvadrat test

Parametri kakovosti življenja

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v skupini TPF, je bilo poslabšanje rezultatov splošnega zdravstvenega stanja bistveno manjše kot pri bolnikih v skupini PF (p = 0,01; po lestvici EORTC QLQ-C30).

Parametri klinične koristi

Glede na rezultate telesne zmogljivosti in ločenih rezultatov za glavo in vrat (PSS-HN), namenjenih merjenju razumljivosti govora, sposobnosti uživanja hrane v javnosti in običajnosti prehranjevanja, so se precej bolje odrezali bolniki v skupini TPF v primerjavi s skupino PF. Mediani čas do prvega poslabšanja telesne zmogljivosti po WHO je bil v skupini TPF pomembno daljši kot pri skupini PF. Rezultat glede intenzitete bolečine se je med zdravljenjem izboljšal v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno obvladovanje bolečine.

• Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija (TAX324)

Varnost in učinkovitost docetaksel pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalnim skvamozoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v randomiziranem, multicentričnem, odprtem preskušanju faze III (TAX324). V okviru te študije so 501 bolnikov z lokalno napredovalnim SCCHN in telesno zmogljivostjo po WHO 0 ali 1 naključno razvrstili v eno od dveh terapevtskih skupin. Študijska populacija je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. V okviru vrednotenja učinkovitosti in varnosti zdravila, je bilo obravnavan zgolj končni cilj preživetja, uspeha v zvezi z ohranitvijo organov niso ocenjevali. Bolniki v skupini z docetakselom so prejeli docetaksel (T) v odmerku 75 mg/m² v obliki intravenske infuzije prvi dan, čemur je sledila 30-minutna do 3-urna intravenska infuzija cisplatina (P) v odmerku 100 mg/m², nato pa še neprekinjena intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) v odmerku 1.000 mg/m²/dan, in sicer od 1. do 4. dneva. Bolniki so prejeli tri cikle, in sicer po enega na vsake tri tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredovale oblike bolezni, so prejeli kemoradioterapijo (CRT - *chemoradiotherapy*) kot to zahteva protokol (TPF/CRT). Bolniki v primerjalni skupini so prejeli cisplatin (P) v odmerku 100 mg/m² v obliki 30-minutne do 3-urne intravenske infuzije prvi dan, čemur je sledila neprekinjena intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) v odmerku 1.000 mg/m²/dan, in sicer od prvega do petega dne. Bolniki so prejeli tri cikle, in sicer po enega na vsake tri tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredovale oblike bolezni, so prejeli kemoradioterapijo (CRT), kot to zahteva protokol (PF/CRT).

Bolniki v obeh zdravljenih skupinah so po indukcijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije, s katero so lahko pričeli najmanj tri tedne po koncu kemoterapije in ne kasneje kot osem tednov po začetku zadnjega cikla zdravljenja (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med radioterapijo so vsak teden dobili karboplatin (AUC 1,5) v obliki enourne intravenske infuzije, in sicer največ do 7 odmerkov. Bolnike so obsevali z megavoltažno opremo s frakcioniranjem enkrat na dan (2 Gy na dan, 5 dni na

teden 7 tednov, tako da je bil celotni odmerek 70–72 Gy). Operacija na primarnem mestu obolenja in/ali vratu je prišla v poštev kadarkoli po koncu kemoradioterapije. Vsi bolniki v skupini z docetakselom so prejeli profilaktične antibiotike. Primarni končni cilj učinkovitosti te študije, t.j. skupno preživetje, je bil pomembno daljši (test "log-rank", $p = 0,0058$) v skupini z docetakselom kot v skupini s PF (mediani čas skupnega preživetja: 70,6 meseca v primerjavi s 30,1 meseca). Tudi tveganje za umrljivost je bilo v skupini z docetakselom za 30 % nižje (razmerje tveganja = 0,70; 95 % IZ = 0,54-0,90). Bolnike so v povprečju spremljali 41,9 meseca. Ocena sekundarnega končnega cilja, t.j. preživetja brez napredovanja bolezni, je pokazala 29 % znižanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt in 22-mesečno izboljšanje medianega časa preživetja brez napredovanja bolezni (35,5 meseca za skupino s TPF in 13,1 meseca za skupino s PF). To je bilo tudi statistično pomembno z razmerjem tveganja 0,71; 95 % IZ 0,56-0,90; test "log-rank" $p = 0,004$. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji preglednici:

Učinkovitost docetaksela pri indukcijskem zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim SCCHN
(analiza populacije vključenih bolnikov)

Končni cilj	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediani čas preživetja (v mesecih) (95 % IZ)	70,6 (49,0-NR)	30,1 (20,9-51,5)
Razmerje tveganja: (95 % IZ) *p-vrednost	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediani čas preživetja brez napredovanja bolezni (v mesecih) (95 % IZ)	35,5 (19,3-NR)	13,1 (10,6 - 20,2)
Razmerje tveganja: (95 % IZ) **p-vrednost	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Najboljši splošni odziv (popolni odziv + delni odziv) na kemoterapijo (%) (95 % IZ) ***p-vrednost	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najboljši splošni odziv (popolni odziv + delni odziv) na zdravljenje v študiji [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95 % IZ)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-vrednost	0,209	

Razmerje tveganja manj kot 1 govori v prid kombinaciji docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*Nekorigirani test "log-rank"

**Nekorigirani test "log-rank", ni korigiran za multiple primerjave

***Hi-kvadrat test, ni korigiran za multiple primerjave

NR - ni relevantno

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z docetakselom za vse skupine pediatrične populacije za zdravljenje raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka prostate, karcinoma želodca in raka glave in vratu, kamor pa ne spada manj diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II oz. III (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti docetaksela so ocenili pri rakavih bolnikih po aplikaciji odmerka 20–115 mg/m² v študijah faze I. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s triprostorim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze α 4 minute, faze β 36 minut in faze γ 11,1 ure. Dolg razpolovni čas zadnje faze gre deloma pripisati počasnemu prehajanju docetaksela iz perifernega prostora. Po aplikaciji odmerka 100 mg/m² v obliki enourne infuzije je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 µg/ml, ustrežajoča vrednost AUC pa 4,6 h·µg/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Spremembe v celotnem telesnem očistku pri posameznikih so bile približno 50 %. Docetaksel se v več kot 95 % veže na plazemske beljakovine.

¹⁴ Študijo z ¹⁴C-docetakselom so opravili pri treh bolnikih z rakom. Docetaksel se je po oksidaciji terc-butilestrske skupine prek citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urin in blato, in sicer je bilo v urinu prisotnih približno 6 % v blatu pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % radioaktivnosti v blatu se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči nespremenjenega.

Populacijska farmakokinetična analiza z docetakselom je bila izvedena pri 577 bolnikih. Farmakokinetične lastnosti, dobljene na osnovi modela, so bile zelo blizu tistim, ocenjenim v študijah faze I. Starost in spol bolnikov nista vplivala na farmakokinetične lastnosti docetaksela. Pri majhnem številu bolnikov (n = 23), katerih klinični kemijski izvidi so nakazovali na blago do zmerno okvaro delovanja jeter (vrednosti ALT, AST \geq 1,5-kratne zgornje normalne meje, v povezavi z vrednostmi alkalne fosfataze \geq 2,5-kratno zgornjo normalno mejo), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za bolnike s hudim zastajanjem tekočine podatkov ni na voljo.

Kadar se uporablja v kombinaciji z drugimi učinkovinami, docetaksel ne vpliva ne na očistek doksorubicina ne na koncentracijo doksorubicinola (presnovek doksorubicina) v plazmi. Docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega.

Študija faze I 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.

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

Kombinirana uporaba docetaksela, cisplatina in 5-fluorouracila pri 12-ih bolnikih s čvrstimi tumorji

ni vplivala na farmakokinetiko vsakega posameznega zdravila.

Učinek prednizona na farmakokinetiko docetaksela, ki so ga aplicirali s standardno premedikacijo v obliki deksametazona, so preučevali pri 42-ih bolnikih. Izkazalo se je, da prednizon nima učinka na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenega potenciala docetaksela niso preučili.

Dokazano je, da je docetaxel 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.

Docetaxel je pri kuncih in podganah povzročil embriotoksičnost in fetotoksičnost, prav tako pa so ga povezali z zmanjšano plodnostjo pri podganah. Pomembnost teh podatkov za ljudi ni znana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s koncentratom:
polisorbat 80 (E433),
brezvodna citronska kislina (E330).

Viala z vehiklom:
brezvodni etanol (E1510)
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

- 2 leti
- Osnovna raztopina: osnovna raztopina vsebuje docetaxel v odmerku 10 mg/ml in jo je potrebno uporabiti takoj po pripravi. Kemijska in fizikalna stabilnost osnovne raztopine pa sta bili dokazani v obdobju osmih ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; enaka stabilnost je bila dokazana pri sobni temperaturi (pod 25 °C).
- Raztopina za infundiranje: kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje sta bili dokazani v obdobju štirih ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; enaka stabilnost je bila izkazana pri sobni temperaturi (pod 25 °C).
- Z mikrobiološkega vidika je potrebno izdelek uporabiti takoj. Če se izdelka ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer naj čas shranjevanja ne presega 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje potekalo pod kontroliranimi in potrjenimi aseptičnimi pogoji. Čas shranjevanja nikoli ne sme biti daljši od

obdobja, za katero sta bili dokazani kemijska in fizikalna stabilnost raztopine.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ne pod 2 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

- eno vialo z enkratnim odmerkom koncentrata in
- eno vialo z enkratnim odmerkom vehikla.

Na voljo sta dve velikosti pakiranja:

- škatla, ki vsebuje eno vialo, v kateri je koncentrat za raztopino za infundiranje v odmerku 20 mg/0,5 ml in eno vialo, v kateri je 1,8 ml vehikla;
- škatla, ki vsebuje eno vialo, v kateri je koncentrat za raztopino za infundiranje v odmerku 80 mg/2 ml in eno vialo, v kateri je 7,1 ml vehikla.

Škatla, ki vsebuje vialo, v kateri je koncentrat za raztopino za infundiranje v odmerku 20 mg/0,5 ml, in vialo, v kateri je 1,8 ml vehikla

Viala s koncentratom za pripravo raztopine za infundiranje je 5 mililitrska viala iz stekla tipa I z vijolično odstranljivo aluminijasto zaporko.

Viala vsebuje 0,5 ml raztopine docetaksela (40 mg/ml) v polisorbatu 80 (polnilni volumen: 26,8 mg/0,67 ml). Ta polnilni volumen je bil določen med razvojem za nadomestitev izgube tekočine, do katere pride med pripravo osnovne raztopine zaradi penjenja, adhezije na stene vial in "mrtvega volumna". To prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče po redčenju s celotno količino vehikla izvleči najmanj 2 ml osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 20 mg na vialo.

Viala z vehiklom je 5 mililitrska prosojna viala iz stekla tipa I z zeleno odstranljivo aluminijasto zaporko.

Viala z vehiklom vsebuje 1,8 ml 13 % (m/m) raztopino etanola v vodi za injekcije (polnilni volumen: 2,0 ml). S tem ko celotno vsebino vial z vehiklom dodamo v vialo s koncentratom za raztopino za infundiranje, dobimo osnovno raztopino s koncentracijo 10 mg/ml docetaksela.

Škatla, ki vsebuje vialo, v kateri je koncentrat za raztopino za infundiranje v odmerku 80 mg/2 ml, in vialo, v kateri je 7,1 ml vehikla

Viala s koncentratom za pripravo raztopine za infundiranje je 10 mililitrska viala iz stekla tipa I z vijolično odstranljivo aluminijasto zaporko.

Viala vsebuje 2 ml raztopine docetaksela (40 mg/ml) v polisorbatu 80 (polnilni volumen: 96 mg/2,4 ml). Ta polnilni volumen je bil določen med razvojem za nadomestitev izgube tekočine, do katere pride med pripravo osnovne raztopine zaradi penjenja, adhezije na stene vial in "mrtvega volumna". To prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče po redčenju s celotno količino vehikla izvleči najmanj 8 ml osnovne raztopine, ki vsebuje 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 80 mg na vialo.

Viala z vehiklom je 10 mililitrska prosojna viala iz stekla tipa I z zeleno odstranljivo aluminijasto zaporko.

Viala z vehiklom vsebuje 7,1 ml 13 % (m/m) raztopino etanola v vodi za injekcije (polnilni volumen: 7,5 ml). S tem ko celotno vsebino viala z vehiklom dodamo v vialo s koncentratom za raztopino za infundiranje, dobimo osnovno raztopino s koncentracijo 10 mg/ml docetaksela.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Docetaksel je učinkovina z delovanjem na novotvorbe (citostatik) in tudi zanj, tako kot za druge potencialno toksične spojine velja, da je potrebna previdnost pri njegovi uporabi in pripravi raztopin. Priporoča se uporaba rokavic.

Če koncentrat docetaksela, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje pride v stik s kožo, je potrebno mesto stika nemudoma temeljito sprati z milom in vodo. Če koncentrat docetaksela, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje pride v stik s sluznico, je potrebno mesto stika nemudoma temeljito sprati z vodo.

Priprava raztopine za intravensko dajanje

a) Priprava osnovne raztopine docetaksela (10 mg docetaksela na ml)

Če hranite viala v hladilniku, pustite potrebno število škatel z zdravilom Docetaksel Strides Arcolab International 40 mg/ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje pet minut stati na sobni temperaturi (pod 25 °C).

Z brizgo z iglo izvlecite celotno vsebino viala z vehiklom, tako da vialo delno obrnete navzdol. To morate storiti v sterilnih pogojih.

Celotno vsebino v brizgi injicirajte v ustrezno vialo s koncentratom zdravila Docetaksel Strides Arcolab International.

Odstranite brizgo in iglo in pripravke ročno premešajte, tako da vialo obračate najmanj 45 sekund. Viala ne smete tresti.

Vialo z osnovno raztopino pustite stati pet minut pri sobni temperaturi (pod 25 °C), nato pa preverite njen izgled. Raztopina mora biti homogena in bistra (penjenje je normalno prisotno tudi še po petih minutah, kar je posledica vsebnosti polisorbata 80).

Osnovna raztopina vsebuje docetaksel v odmerku 10 mg/ml in jo je potrebno uporabiti takoj po pripravi. Kemijska in fizikalna stabilnost osnovne raztopine pa sta bili dokazani v obdobju osmih ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C; enaka stabilnost je bila dokazana pri sobni temperaturi (pod 25 °C).

b) Priprava raztopine za infundiranje

Za ustrezní odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebno uporabiti več kot eno vialo osnovne raztopine. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga mora prejeti bolnik, iz toliko vial, kot je potrebno, izvlecite količino osnovne raztopine z vsebnostjo docetaksela 10 mg/ml. To storite v sterilnih pogojih

s pomočjo graduirane brizge z iglo. Na primer, če bolnik potrebuje odmerek 140 mg docetaksela, je za to potrebnih 14 ml osnovne raztopine docetaksela.

Ustrezno količino osnovne raztopine injicirajte v 250 mililitrsko infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida.

Če potrebni odmerek docetaksela presega 200 mg, uporabite večji volumen vehikla za infundiranje, tako da končna koncentracija docetaksela v raztopini za infundiranje ni večja od 0,74 mg/ml. Vsebinsko infuzijske vreče ali steklenice ročno premešajte z nihajnimi gibi sem in tja. Raztopino docetaksela za infundiranje je potrebno uporabiti v roku štirih ur po pripravi, odmeri pa se v sterilnih pogojih v obliki enourne infuzije pri sobni temperaturi (pod 25 °C) in običajni svetlobi.

Kot velja za vsa parenteralna zdravila, je pred uporabo potrebno preveriti tudi izgled osnovne raztopine docetaksela in raztopine za infundiranje. Raztopine z usedlino je potrebno zavreči.

Samo za enkratno uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Strides Arcolab International Ltd., Unit 4, Metro Centre, Tolpits Lane, Watford, Hertfordshire
WD 189SS Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2132/12 (škatla z 1 vialo z enkratnim odmerkom koncentrata (20 mg/0,5 ml) in 1 vialo z enkratnim odmerkom vehiklom (1,8 ml)

5363-I-2133/12 (škatla z 1 vialo z enkratnim odmerkom koncentrata (80 mg/2 ml) in 1 vialo z enkratnim odmerkom vehiklom (7,1 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12.10.2012

Oblikovano: Pisava: Ne Krepko

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.10.2011

Oblikovano: Pisava: Ne Krepko