

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Docetaxsel Teva Generics 80 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s posameznim odmerkom 80 mg praška vsebuje 80 mg docetaksela (brezvodnega).
Rekonstituirana raztopina vsebuje 5 mg/ml docetaksela (brezvodnega).

Ena viala s posameznim odmerkom vehikla vsebuje 13,4 ml vode za injekcije.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in topilo za koncentrat za raztopino za infundiranje.
Prašek je bel, liofiliziran ali stisnjen prašek brez tujih delcev.
Vehikel je brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojke

Zdravilo Docetaxsel Teva Generics v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom je indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami.

Zdravilo Docetaxsel Teva Generics v kombinaciji z doksorubicinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki se zaradi te bolezni še niso zdravile s citotoksično terapijo.

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

Zdravilo Docetaxsel Teva Generics v kombinaciji s trastuzumabom je indicirano za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2 in ki se predhodno niso zdravile s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Zdravilo Docetaxsel Teva Generics v kombinaciji s kapecitabinom je indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspeli citotoksični kemoterapiji. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

Nedrobnocelični pljučni rak

Zdravilo Docetaxsel Teva Generics je indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pri katerih predhodna kemoterapija ni bila uspešna.

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

Rak prostate

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

Adenokarcinom želodca

Zdravilo Docetaxel Teva Generics v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki se predhodno niso zdravili s kemoterapijo za metastatsko bolezen.

Rak glave in vratu

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Priporočeno odmerjanje

Pri zdravljenju raka dojke, nedrobnoceličnega pljučnega raka, raka želodca ter raka glave in vratu se lahko kot premedikacija uporabijo peroralni kortikosteroidi, kot je deksametazon, v odmerku 16 mg dnevno (npr. 8 mg dvakrat dnevno), v trajanju treh dni, z začetkom en dan pred aplikacijo docetaksela, razen v primeru kontraindikacij (glejte poglavje 4.4).

Profilaktično se lahko uporabi G-CSF, da se ublaži tveganje za hematološko toksičnost.

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

Docetaxel se aplicira v enourni infuziji vsake tri tedne.

Rak dojke

Pri adjuvantnem zdravljenju operabilnega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 , apliciran eno uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 vsake 3 tedne 6 ciklov (glejte tudi Prilaganje odmerka med zdravljenjem).

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

Za kombinacijo s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m^2 vsake 3 tedne, s tedensko aplikacijo trastuzumaba. V ključni študiji so s prvo infuzijo docetaksela

začeli dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnje odmerke docetaksela so aplicirali nemudoma po zaključku infuzije trastuzumaba, če so bolniki dobro prenesli predhodni odmerek trastuzumaba. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 na tri tedne, kombiniran s kapecitabinom 1250 mg/m^2 dvakrat dnevno (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi enotedenski premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, ki se še niso zdravili s kemoterapijo, je priporočeni režim odmerjanja docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 , ki mu takoj sledi 30- do 60-minutna aplikacija cisplatina v odmerku 75 mg/m^2 . Za zdravljenje po neuspehu predhodne kemoterapije na podlagi platine je priporočeni odmerek 75 mg/m^2 kot samostojna učinkovina.

Rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m^2 . Prednizon ali prednizolon v peroralnem odmerku 5 mg dvakrat dnevno se daje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1).

Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksela je 75 mg/m^2 v enourni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m^2 v eno- do triurni infuziji (oboje samo prvi dan); temu sledi 5-fluorouracil 750 mg/m^2 dnevno v 24-urni neprekinjeni infuziji 5 dni, z začetkom ob koncu infuzije cisplatina.

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

Rak glave in vratu

Pred aplikacijo cisplatina in po njej morajo bolniki dobiti premedikacijo z antiemetiki in ustrezno hidracijo. Profilaktično se lahko uporabi G-CSF, da se ublaži tveganje za hematološko toksičnost. Vsi bolniki v kraku z docetakselom inovatorjevih študij TAX 323 in TAX 324 so dobivali antibiotično profilakso.

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi obsevanje (TAX 323)
Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma glave in vratu je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 v enourni infuziji, ki ji prvi dan sledi enourna infuzija cisplatina v odmerku 75 mg/m^2 , temu pa sledi neprekinjena infuzija 5-fluorouracila v odmerku 750 mg/m^2 dnevno, ki traja pet dni. Ta režim zdravljenja se uporabi v 4 ciklih na vsake 3 tedne. Po kemoterapiji se morajo bolniki zdraviti z obsevanjem.
- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija (TAX 324)
Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (neresektabilen, majhna verjetnost kirurške ozdravitve, namen ohranitve organov) je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m^2 v enourni intravenski infuziji prvi dan, ki mu sledi cisplatin 100 mg/m^2 v 30-minutni do 3-urni infuziji in nato neprekinjena intravenska infuzija 5-fluorouracila 1000 mg/m^2 /dan od prvega do četrtega

dne. Ta režim zdravljenja se uporabi v 3 ciklih na vsake 3 tedne. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti še kemoradioterapijo.

Za prilagoditve odmerkov cisplatina in 5-fluorouracila glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Prilagajanje odmerka med zdravljenjem

Splošno

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

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z docetakselom doživeli febrilno nevtropenijo, zmanjšanje števila nevtrofilcev na < 500 celic/mm³ za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali hudo periferno nevropatijo, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 oz. s 75 na 60 mg/m^2 . Če bolnik tudi pri odmerku 60 mg/m^2 še doživlja te reakcije, je treba zdravljenje prekiniti.

Adjuvantna terapija raka dojke

V ključni študiji pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih se je med adjuvantnim zdravljenjem razvila zapletena nevtropenija (vključno z dalj časa trajajočo nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), so priporočali profilaktično uporabo G-CSF (npr. od 4. do 11. dne) v vseh naslednjih ciklih zdravljenja. Pri bolnicah, pri katerih ta reakcija traja, je treba dajanje G-CSF nadaljevati in jim odmerek docetaksela zmanjšati na 60 mg/m^2 .

V klinični praksi pa se lahko nevtropenija pojavi bolj zgodaj. Torej moramo uporabo G-CSF obravnavati kot odvisno od tveganja za pojav nevtropenije in veljavnih priporočil za zdravljenje. Bolnicam, pri katerih se razvije stomatitis 3. ali 4. stopnje, je treba odmerek zmanjšati na 60 mg/m^2 .

V kombinaciji s cisplatinom

Bolnikom, ki uvodoma dobijo docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 v kombinaciji s cisplatinom in imajo v predhodnem ciklu zdravljenja najmanjše število trombocitov < 25.000 celic/mm³, bolnikom, ki doživijo febrilno nevtropenijo, in bolnikom z resnimi nehematološkimi toksičnimi učinki je treba odmerek docetaksela v naslednjih ciklih zmanjšati na 65 mg/m^2 . Za prilagoditve odmerkov cisplatina glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

V kombinaciji s kapecitabinom

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

Za prilagajanje odmerka trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom

Če se kljub uporabi G-CSF pojavi febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali nevtropenična okužba, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m^2 . Če se

pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m². V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m². Bolniki ne smejo dobiti nadaljnjih ciklov docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1500 celic/mm³ in število trombocitov na > 100.000 celic/mm³. Če ti toksični učinki trajajo, zdravljenje prekinite (glejte poglavje 4.4). Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov pri bolnikih, ki dobivajo docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

toksični učinek	prilagoditev odmerka
diareja 3. stopnje	prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 % drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %
diareja 4. stopnje	prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 % drugi pojav: prekinite zdravljenje
stomatitis/mukozitis 3. stopnje	prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 % drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikli zdravljenja opustite samo 5-FU tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %
stomatitis/mukozitis 4. stopnje	prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikli zdravljenja opustite samo 5-FU drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %

Za prilagoditve odmerjanja cisplatinu in 5-fluorouracilu glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom v odmerku 100 mg/m² je za bolnike, ki imajo raven transaminaze (ALT, AST ali obeh) povišano nad 1,5-kratno zgornjo mejo normalnega območja (ZMN) in raven alkalne fosfataze nad 2,5-kratno ZMN, priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m² (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih, ki imajo raven serumskega bilirubina > ZMN in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ZMN ter hkrati raven alkalne fosfataze > 6-kratno ZMN, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključni klinični študiji docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ravni ALT in/ali AST > 1,5 × ZMN ter hkrati z ravni alkalne fosfataze > 2,5 × ZMN in bilirubina > 1 × ZMN; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

Otroci in mladostniki

Izkušnje pri otrocih so omejene.

Starejši bolniki

Glede na analizo farmakokinetike pri različnih populacijah, za uporabo pri starostnikih ni posebnih navodil. V kombinaciji s kapecitabinom se priporoča zmanjšanje začetnega odmerka kapecitabina pri bolnikih, starejših od 60 let, na 75 % (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Docetaksela se ne sme uporabljati pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev < 1500 celic/mm³.

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Hematološki učinki

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

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

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

Preobčutljivostne reakcije

Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij, zlasti med prvim in drugim infundiranjem. Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah po začetku

infundiranja docetaksela, zato mora biti na voljo vse, kar je potrebno za zdravljenje hipotenzije in bronhospazma. V primeru blažjih preobčutljivostnih reakcij, npr. pordelosti ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, je treba zdravljenje z docetakselom takoj prekiniti in uvesti ustrezno terapijo. Bolniki, ki so doživeli hudo preobčutljivostno reakcijo, ne smejo več dobiti docetaksela.

Kožne reakcije

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

Zastajanje tekočine

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

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, ki se zdravijo s 100 mg docetaksela/m² v monoterapiji, ki imajo raven serumske transaminaze (ALT, AST ali obeh) povišano nad 1,5-kratno ZMN in hkrati povišano raven serumske alkalne fosfataze nad 2,5-kratno ZMN, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov, kot so smrt zaradi zastrupitve, vključno s sepo in gastrointestinalno krvavitvijo, ki sta lahko usodni, febrilna nevtropenija, okužbe, trombocitopenija, stomatitis in astenija. Zato je pri bolnikih s povišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m², teste jetrne funkcije pa je treba opraviti na začetku in pred vsakim ciklom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki imajo raven serumskega bilirubina > ZMNO in/ali raven ALT in AST > 3,5-kratno ZMNO ter hkrati raven alkalne fosfataze > 6-kratno ZMNO, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. V ključni klinični študiji docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom želodca so izključili bolnike z ravni ALT in/ali AST > 1,5 × ZMNO ter hkrati z ravni alkalne fosfataze > 2,5 × ZMNO in bilirubina > 1 × ZMNO; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z docetakselom v kombinaciji zaradi drugih indikacij, ni podatkov.

Bolniki z okvaro ledvic

Za bolnike s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo z docetakselom, ni podatkov. Čeprav so pri drugih ciklodekstrinskih opisali kopičenje v ledvicah, hidroksipropilbetadeks ni povezan z nefrotoksičnostjo. Zato naj pri bolnikih z okvaro ledvic ne bi bilo potrebno dodatno spremljanje delovanja ledvic.

Živčevje

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

Kardiotoksičnost

Pri bolnikih, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom, so opazili srčno popuščanje, zlasti, če je zdravljenje sledilo kemoterapiji z antraciklinom (doksorubicinom ali epirubicinom). Srčno popuščanje je lahko zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8).

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

Drugo

Med zdravljenjem morajo moški in ženske uporabljati kontracepcijsko zaščito, moški tudi še najmanj šest mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Dodatna opozorila pri uporabi v adjuvantni terapiji raka dojke

Zapletena nevtropenija

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

Gastrointestinalne reakcije

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

Kongestivno srčno popuščanje

Pri bolnicah je med terapijo in v obdobju spremljanja po terapiji treba opazovati morebitne simptome kongestivnega srčnega popuščanja.

Levkemija

Pri bolnicah, ki se zdravijo z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosamidom (TAC), je zaradi tveganja zapoznele mielodisplazije ali mieloidne levkemije potrebno hematološko spremljanje.

Bolnice s 4+ bezgavkami

Pri bolnicah s 4+ bezgavkami razmerje med koristjo in tveganjem za TAC v vmesnih analizah ni bilo docela določeno (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Ni podatkov o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom pri bolnicah, starejših od 70 let.

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

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Docetaksel, doksorubicin in ciklofosamid pri sočasni aplikaciji ne vplivajo na farmakokinetiko drug drugega. Manjše število podatkov iz ene same nenadzorovane študije je kazalo na interakcijo med docetakselom in karboplatinom. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina za približno 50% večji od vrednosti, opisanih med monoterapijo s karboplatinom.

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so preučili pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4.

Statistično značilnih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela niso opazili.

Docetaksel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (npr. zaviralce proteaze, kot je ritonavir, azolne antimikotike, kot sta ketokonazol ali itraconazol). V študiji interakcije z zdravili, opravljene pri bolnikih, ki so dobivali ketokonazol in docetaksel, je ketokonazol za polovico zmanjšal očistek docetaksela, verjetno zato, ker presnova docetaksela vključuje CYP3A4 kot glavno (edino) presnovno pot. Celo pri manjših odmerkih se lahko pojavi zmanjšanje tolerance za docetaksel.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi docetaksela pri nosečnicah ni podatkov. Dokazano je, da je docetaksel pri kuncih in podganah embriotoksičen in fetotoksičen ter da pri podganah zmanjšuje plodnost. Kakor druga citotoksična zdravila ima lahko tudi docetaksel škodljive učinke na plod, če se uporablja med nosečnostjo. Zato ga nosečnice ne smejo dobivati, razen če je zdravljenje nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

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

Med zdravljenjem je treba uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito. Neklinične študije so pokazale, da ima docetaksel genotoksične učinke in da lahko pri moških vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3). Moškim, ki se zdravijo z docetakselom, zato priporočamo, da ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in v obdobju šestih mesecev po njem ter da se pred zdravljenjem pozanimajo o možnostih ohranitve sperme.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

- 1312 bolnikov, ki so v monoterapiji dobivali 100 mg/m² docetaksela, 121 pa jih je dobivalo 75 mg/m²;
- 258 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom;
- 406 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom;
- 92 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom;
- 255 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom;
- 332 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem);
- 744 bolnikov, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosamidom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem);
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 bolnikov v študiji III. faze in 79 bolnikov v študiji II. faze), ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem);
- 174 in 251 bolnikov z rakom glave in vratu, ki so dobivali docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem).

Neželene učinke so opisali po merilih toksičnosti NCI *Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S 3, 3.–4. stopnja = S 3/4, 4. stopnja = S 4) in z izrazi COSTART. Po pogostosti so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

Najpogosteje opisani neželeni učinki na sam docetaksel so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; povprečni čas do najmanjšega števila celic je bil 7 dni, povprečno trajanje hude nevtropenije (< 500 celic/mm³) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea,

bruhanje, stomatitis, diareja in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če se zdravilo daje v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Pri kombinaciji s trastuzumabom so navedeni neželeni učinki (vseh stopenj), o katerih so poročali pri $\geq 10\%$ bolnikov. V kombinacijskem kraku s trastuzumabom je bila povečana incidenca resnih neželenih učinkov (40 % proti 31 %) in neželenih učinkov stopnje 4 (34 % proti 23 %) v primerjavi z monoterapijo z docetakselom.

Pri kombinaciji s kapecitabinom so navedeni najpogostejši neželeni učinki ($\geq 5\%$), povezani z zdravljenjem, o katerih so poročali v študiji III. faze pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni uspelo (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Pri docetakselu so pogosto opažali naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

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

Bolezni živčevja

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

Bolezni kože in podkožja

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

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

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

Docetaxel 100 mg/m² v monoterapiji

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5,7 %, vključno s sepsom in pljučnico, s smrtnim izidom pri 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %), disgevizija (huda: 0,07 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja (huda: 2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), diareja (S3/4: 4 %), navzea (S3/4: 4 %), bruhanje (S3/4: 3 %)	zaprtje (hudo: 0,2 %), bolečine v trebuhu (hude: 1 %), gastrointestinalna krvavitev (huda: 0,3 %)	vnetje požiralnika (hudo: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude: 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 1,4 %)	artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %), astenija (huda: 11,2 %),	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsnem košu	

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni živčevja

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

Bolezni kože in podkožja

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja je bil več kot 1000 mg/m² in mediani čas do izginotja zastajanja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmerno oz. hudo zastajanje se pozneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m²), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m²); vendar so ga pri nekaterih bolnikih opisali med zgodnjimi cikli zdravljenja.

Docetaksel 75 mg/m² v monoterapiji

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (ne huda)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Srčne bolezni		aritmija (ne huda)
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 3,3 %),	zaprtje

	stomatitis (S3/4: 1,7 %), bruhanje (S3/4: 0,8 %), diareja (S3/4: 1,7 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	spremembe nohtov (hude: 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 12,4 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,8 %), bolečine	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)

Docetaxel 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 (S3/4: 7,8 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %), anemija (S3/4: 9,4 %), febrilna nevtropenija, trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Srčne bolezni		popuščanje srca, aritmija (ne huda)	
Žilne bolezni			hipotenzija
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5 %), stomatitis (S3/4: 7,8 %), diareja (S3/4: 6,2 %), bruhanje (S3/4: 5 %), zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,4 %), kožna reakcija (ne huda)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda: 8,1 %), zastajanje tekočine (hudo: 1,2 %), bolečine	reakcija na mestu infundiranja	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	povišanje ravni AST S3/4 (< 1 %), povišanje ravni ALT S3/4 (< 1 %)

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s cisplatinom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 5,7 %)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %), anemija (S3/4: 6,9 %), trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %), diareja (S3/4: 6,4 %), stomatitis (S3/4: 2 %)	zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude: 0,7 %), kožna reakcija (S3/4: 0,2 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda: 0,5 %)		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 9,9 %), zastajanje tekočine (hudo: 0,7 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %)	reakcija na mestu infundiranja, bolečina	
Preiskave		povišanje ravni bilirubina v krvi S3/4 (< 2,1 %), povišanje ravni ALT S3/4 (1,3 %)	povišanje ravni AST S3/4 (0,5 %), povišanje ravni alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)

Docetaxel 100 mg/m² v kombinaciji s trastuzumabom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključuje nevtropenijo, povezano s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, disgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Žilne bolezni	limfedem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealna bolečina, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, diareja, bruhanje, zaprtje, stomatitis, dispepsija, bolečine v trebuhu	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, eritem, izpuščaj, spremembe nohtov	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsnem košu, mrzlica	letargija
Preiskave	povečanje telesne mase	

Srčne bolezni

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogostih hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaxel, kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaxel (32 % nevtropenije stopnje 3/4 v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Upoštevajte, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da sam docetaxel v odmerku 100 mg/m² povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, pri 76 % stopnje 4, na podlagi najnižjega števila celic v krvi.

Pri bolnikih, ki so se zdravili 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 75 mg/m² v kombinaciji s kapecitabinom

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

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom

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

Docetaxel 75 mg/m² v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,2 %), nevtropenična okužba. Smrti zaradi sepse ni bilo.		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 4,3 %), nevtropenija (S3/4: 32 %)		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
	65,5 %), trombocitopenija (S3/4: 2,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,1 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 2,2 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: 0,7 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0 %), nevrokortikalni (S3/4: 0,3 %), nevrocerebelarni (S3/4: 0,1 %)	sinkopa (S3/4: 0 %)
Očesne bolezni		motnja solzenja (S3/4: 0,1 %), konjunktivitis (S3/4: 0,3 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,1 %), kongestivno srčno popuščanje	
Žilne bolezni	vazodilatacija (S3/4: 0,9 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %)	flebitis (S3/4: 0 %), limfedem (S3/4: 0 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5,1 %), stomatitis (S3/4: 7,1 %), bruhanje (S3/4: 4,3 %), diareja (S3/4: 3,2 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,5 %)	kolitis / enteritis / perforacija debelega črevesa
Bolezni kože in podkožja	alopecija, toksični učinki na kožo (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,8 %), artralgija (S3/4: 0,4 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja		

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 11 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %), periferni edem (S3/4: 0,4 %)		
Preiskave	povečanje ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,3 %)		

Srčne bolezni

Poročali so tudi o kongestivnem srčnem popuščanju (2,3 % pri mediano 70-mesečnem spremljanju). Zaradi srčnega popuščanja je umrl po en bolnik v vsakem kraku.

Bolezni živčevja

Še prisotno periferno senzorično nevropatijo so po mediano 55-mesečnem spremljanju zabeležili pri 9 od 73 bolnikov, ki so imeli periferno senzorično nevropatijo ob koncu kemoterapije.

Bolezni kože in podkožja

Še prisotno alopecijo so po mediano 55-mesečnem spremljanju zabeležili pri 22 od 687 bolnikov, ki so imeli alopecijo ob koncu kemoterapije.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Še prisotne periferne edeme so po mediano 55-mesečnem spremljanju zabeležili pri 18 od 112 bolnikov, ki so imeli periferne edeme ob koncu kemoterapije.

Motnje reprodukcije in dojk

Še prisotno amenorejo so po mediano 55-mesečnem spremljanju zabeležili pri 133 od 233 bolnic, ki so imele amenorejo ob koncu kemoterapije.

Docetaksel 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 (S3/4: 11,7 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (S3/4: 1,7 %)	
Presnovne in prehranske	anoreksija (S3/4: 11,7 %)	

motnje		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	omotica (S3/4: 2,3 %); periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		poslabšanje sluha (S3/4: 0 %)
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni prebavil	diareja (S3/4: 19,7 %), navzea (S3/4: 16 %), stomatitis (S3/4: 23,7 %), bruhanje (S3/4: 14,3 %)	zaprtje (S3/4: 1,0 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,0 %), ezofagitis / disfagija / odinofagija (S3/4: 0,7 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %)	srbeč izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), luščenje kože (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

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

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX 323)

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

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

- Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX 324)

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki	Občasni neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %), anemija (S3/4: 12,4 %), trombocitopenija (S3/4: 4,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Bolezni živčevja	disgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	poslabšanje sluha (S3/4: 1,2 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	miokardna ishemija
Žilne bolezni			bolezen ven
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %),	dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih	

	bruhanje (S3/4: 8,4 %), diareja (S3/4: 6,8 %), ezofagitis / disfagija / odinofagija (S3/4: 12,0 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	(S3/4: 1,2 %), krvavitev v prebavilih (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), srbeč izpuščaj	suha koža, deskvamacija	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %), pireksija (S3/4: 3,6 %), zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %), edem (S3/4: 1,2 %)		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema

Poročali so o nekaj primerih anafilaktičnega šoka, včasih s smrtnim izidom.

Bolezni živčevja

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

Očesne bolezni

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

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

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

Srčne bolezni

Poročali so o redkih primerih miokardnega infarkta.

Žilne bolezni

Redko so poročali o venski trombemboliji.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

V redkih primerih so opisali sindrom akutne dihalne stiske, intersticijsko pljučnico in pljučno fibrozo. Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z obsevanjem, so poročali o redkih primerih radiacijskega pnevmonitisa.

Bolezni prebavil

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redko so poročali o pojavu zapoznelih reakcij zaradi izpostavitve obsevanju.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Po potrebi se uporabijo še drugi ustrezni simptomatski ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: taksani; oznaka ATC: L01CD 02.

Predklinični podatki

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

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

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

Klinični podatki

Rak dojke

Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom: adjuvantno zdravljenje

Podatki iz večcentrične, odprte randomizirane študije podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje od 18 do 70 let starih bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in indeksom telesne zmogljivosti Karnofsky ≥ 80 %. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4 ali več) je bilo 1491 bolnic naključno razvrščenih na prejetje docetaksela 75 mg/m^2 , apliciranega 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m^2 in ciklofosfamidu 500 mg/m^2 (krak TAC), ali na prejetje doksorubicina 50 mg/m^2 , ki sta mu sledila fluorouracil 500 mg/m^2 in ciklofosfamid 500 mg/m^2 (krak FAC). Oba režima so aplicirali v 6 ciklih, enkrat na 3 tedne. Docetaksel so aplicirali v enourni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki so doživele zapleteno nevtropenijo (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so 10 dni dobivale antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat dnevno, z začetkom na peti dan vsakega cikla ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklu kemoterapije do 5 let prejemale 20 mg tamoksifena dnevno. Adjuvantno obsevanje je bilo predpisano skladno z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo ga je 69 % bolnic, ki so dobivale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC.

Naredili so vmesno analizo z mediano 55-mesečnim spremljanjem. Dokazali so, da je preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Pogostost relapsa po 5 letih je bila pri bolnicah, ki so dobivale TAC, zmanjšana v primerjavi s tistimi, ki so dobivale FAC (25 % proti 32 %), tj. zmanjšanje absolutnega tveganja za 7 % ($p = 0,001$). Tudi celotno preživetje po 5 letih je bilo značilno povečano v kraku TAC v primerjavi s FAC (87 % proti 81 %), tj. zmanjšanje absolutnega tveganja za smrt za 6 % ($p = 0,008$). Podskupine bolnic, ki so se zdravile s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih pomembnih prognostičnih dejavnikih:

podskupina bolnic	število bolnic	preživetje brez bolezni			celotno 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 TAC povezan z daljšim preživetjem brez boleznih in daljšim celotnim preživetjem kot FAC.

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

Docetaksel kot samostojna učinkovina

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

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

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

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

Opravili so odprto večcentrično randomizirano študijo III. faze za primerjavo monoterapije z docetakselom in paklitaksela pri zdravljenju napredovelega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati antraciklin. Skupaj 449 bolnic so naključno razvrstili na monoterapijo z docetakselom 100 mg/m² v enurni infuziji ali na paklitaksel 175 mg/m² v triurni infuziji. Oba režima so aplicirali enkrat na 3 tedne.

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

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

Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom

Opravili so eno veliko randomizirano študijo III. faze, ki je vključevala 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo; v njej so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m²)

in docetaksela (75 mg/m²) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (krak AC). Obe kombinaciji so aplicirali prvi dan na vsake 3 tedne.

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

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

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

Docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom

Docetaksel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele na tumorju čezmerno izražen HER2 in prej še niso prejemale kemoterapije za metastatsko bolezen. 186 bolnic so naključno razvrstili na prejemanje docetaksela (100 mg/m²) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej dobilo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej dobile adjuvantne antracikline ali ne. Glavni test za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tej ključni študiji je bila imunohistokemija (IHK). Manjši del bolnic so testirali z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH). V tej študiji je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultati o učinkovitosti so povzeti v naslednji razpredelnici.

parameter	docetaksel in trastuzumab ¹ n = 92	docetaksel ¹ n = 94
delež odziva (95-odstotni interval zaupanja)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
mediano trajanje odziva (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
mediani ČDNB (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
mediano preživetje (meseči) (95-odstotni interval zaupanja)	30,5 ² (26,8-NO)	22,1 ² (17,6–28,9)

ČDNB = čas do napredovanja bolezni; »NO« pomeni, da ga ni bilo mogoče oceniti ali še ni dosežen.

1 celotna množica za analizo (z namenom zdravljenja)

2 ocenjeno mediano preživetje

Docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki iz večcentrične, randomizirane, nadzorovane klinične študije III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredujočim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije, ki je vključevala antraciklin. V tej študiji so 255 bolnic naključno razvrstili na zdravljenje z docetakselom (75 mg/m² v enourni intravenski infuziji na 3 tedne) in kapecitabinom (1250 mg/m² dvakrat dnevno 2 tedna s sledečim enotedenskim premorom). 256 bolnic so naključno razvrstili na zdravljenje s samim docetakselom (100 mg/m² v enourni intravenski infuziji na 3 tedne). Preživetje je bilo boljše v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin ($p = 0,0126$). Mediano preživetje je bilo 442 dni (docetaksel + kapecitabin) v prim. s 352 dnevi (samo docetaksel).

Celotna objektivna deleža odziva v vsej randomizirani populaciji (ocena raziskovalca) sta bila 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) in 29,7 % (samo docetaksel), $p = 0,0058$. Čas do napredovanja bolezni je bil v kraku s kombinacijo docetaksel + kapecitabin boljši ($p < 0,0001$). Mediani čas do napredovanja je bil 186 dni (docetaksel + kapecitabin) v prim. s 128 dnevi (samo docetaksel).

Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

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

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

Docetaksel v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki se še niso zdravili s kemoterapijo

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

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

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

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

Sekundarni opazovani dogodki so vključevali spremembe bolečin, celotno oceno kakovosti življenja z EuroQoL-5D, lestvico simptomov pljučnega raka (Lung Cancer Symptom Scale) in spremembe zmogljivostnega stanja po Karnofskyju. Rezultati teh opazovanih dogodkov so podprli rezultate primarnih opazovanih dogodkov.

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

Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim, hormonsko neodzivnim rakom prostate so ocenili v randomizirani večcentrični študiji III. faze. V spodnje skupine zdravljenja so naključno razvrstili skupno 1006 bolnikov z zmogljivostjo po Karnofskyju ≥ 60 :

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

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

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

<i>opazovani dogodek</i>	<i>docetaksel</i>	<i>docetaksel</i>	<i>mitoksantron</i>
--------------------------	-------------------	-------------------	---------------------

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

† stratificirani test log-rank

* prag statistične značilnosti = 0,0175

** PSA: za prostato specifični antigen

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

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

Adenokarcinom želodca

Opravili so večcentrično, odprto, randomizirano študijo za oceno varnosti in učinkovitosti docetaxela pri zdravljenju bolnikov z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom na gastroezofagealnem prehodu, ki za metastatsko bolezen še niso dobivali kemoterapije. Skupaj je bilo zdravljenih 445 bolnikov z oceno zmogljivosti po Karnofskyju > 70; dobivali so docetaxel (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) ali pa cisplatin (100 mg/m² prvi dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m² na dan, 5 dni). V kraku s TCF je cikel zdravljenja trajal 3 tedne, v kraku s CF pa 4 tedne.

V kraku s TCF je bilo mediano število ciklov na bolnika 6 (razpon: od 1 do 16), v kraku s CF pa 4 (razpon: od 1 do 12). Primarnio pazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil čas do napredovanja bolezni (ČDNB). V kraku s TCF se je tveganje za napredovanje zmanjšalo za 32,1 %, ČDNB pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultati o učinkovitosti so povzeti v naslednji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela pri zdravljenju bolnikov z adenokarcinomom želodca

opazovani dogodek	TCF n = 221	CF N=224
mediani ČDNB (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	1,473 (1,189–1,825) 0,0004	
mediano preživetje (mesece) (95-odstotni interval zaupanja)	9,2 (8,38–10,58)	8,6 (7,16–9,46)
dveletna ocena (%)	18,4	8,8
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	1,293 (1,041–1,606) 0,0201	
celotni delež odziva (popolni odziv +delni odziv) (%)	36,7	25,4
vrednost p	0,0106	
napredujoča bolezen kot najboljši celotni odziv (%)	16,7	25,9

* nestratificirani test log-rank

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

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

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

Rak glave in vratu

- Indukcijska kemoterapija in nato obsevanje (TAX323)

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu so ocenili v večcentrični odprti randomizirani študiji III. faze (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu in stanjem zmogljivosti po WHO 0 ali 1 naključno razvrstili v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so dobivali docetaksel (T) 75 mg/m², ki mu je sledil cisplatin (P) 75 mg/m², temu pa 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dnevno v obliki neprekinjene infuzije 5 dni. Ta režim so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv (≥ 25 % zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so se bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravili z obsevanjem (RT) skladno s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobili cisplatin (P) 100 mg/m², ki mu je sledil 5-

fluorouracil (F) 1000 mg/m² dnevno 5 dni. Ta režim so uporabljali 4 cikle vsake 3 tedne, če so po 2 ciklih opazili vsaj majhen odziv ($\geq 25\%$ zmanjšanje dvodimenzionalno merjene velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so se bolniki, pri katerih bolezen ni napredovala, 7 tednov zdravili z obsevanjem (RT) skladno s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalno terapijo z obsevanjem so aplicirali s konvencionalno frakcijo (1,8 Gy – 2,0 Gy enkrat dnevno, 5 dni na teden v celotnem odmerku 66 do 70 Gy) ali s pospešenimi/ hiperfrakcioniranimi režimi obsevalnega zdravljenja (dvakrat dnevno, z najkrajšim presledkom med frakcijama 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene režime so priporočili celotni odmerek 70 Gy, za hiperfrakcionirane režime pa 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred obsevanjem ali po njem. Bolniki v kraku TPF so 10 dni dobivali antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat dnevno, z začetkom na peti dan vsakega cikla ali ekvivalentno. Primarni opazovani dogodek v tej študiji, preživetje brez napredovanja bolezni (PBNB), je bilo pomembno daljše v kraku TPF kot v kraku PF, $p = 0,0042$ (mediano PBNB: 11,4 proti 8,3 meseca), celotni mediani čas spremljanja pa je bil 33,7 meseca. Tudi mediano celotno preživetje je bilo pomembno daljše v kraku TPF kot v kraku PF (mediano CP: 18,6 proti 14,5 meseca) z 28 % zmanjšanjem tveganja smrti, $p = 0,0128$. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (analiza z namenom zdravljenja)

opazovani dogodek	docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
mediano preživetje brez napredovanja bolezni (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
popravljenost razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
mediano preživetje (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
	0,006	
najboljši celotni odziv na zdravljenje [kemoterapija +/- obsevanje] (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
	0,006	
mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± obsevanje (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

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

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

** test log-rank

*** test hi-kvadrat

Parametri kakovosti življenja

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

Parametri klinične koristi

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

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po WHO je bil pomembno daljši v kraku TPF kot v kraku PF. Lestvica intenzivnosti bolečine se je med zdravljenjem izboljšala v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno zdravljenje bolečine.

- **Indukcijska kemoterapija in nato kemoradioterapija (TAX324)**

Varnost in učinkovitost docetaksele za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomizirani multicentrični odprti študiji III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po WHO naključno razvrstili v enega od dveh krakov. Populacija študije je obsegala bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, ki so stremeli k ohranitvi organov. Vrednotenje učinkovitosti in varnosti je obravnavalo izključno opazovane dogodke v povezavi s preživetjem, uspeha ohranitve organov ni obravnavalo. Bolniki v kraku z docetakselom so dobili docetaksel (T) 75 mg/m² v intravenski infuziji 1. dan, ki mu je sledil cisplatin (P) 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalna intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m²/dan od 1. do 4. dneva. Zdravljenje so ponovili v 3 ciklih vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (KRT) po protokolu (TPF/KRT). Bolniki v primerjalnem kraku so dobivali cisplatin (P) 100 mg/m² v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m²/dan od 1. do 5. dneva. Zdravljenje so ponovili v 3 ciklih vsake 3 tedne. Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo po protokolu (PF/KRT).

Bolniki v obeh terapevtskih krakih so po indukcijski kemoterapiji dobili 7 tednov kemoradioterapije; najkrajši presledek je bil 3 tedne in ne več kot 8 tednov po začetku zadnjega cikla (22. do 56. dan zadnjega cikla). Med obsevanjem so vsak teden dobili karboplatin (AUC 1,5) v enourni intravenski infuziji do največ 7 odmerkov. Bolnike so obsevali z megavoltažno opremo s frakcioniranjem enkrat dnevno (2 Gy na dan, 5 dni na teden 7 tednov, tako da je bil celotni odmerek 70–72 Gy). Operacija na primarnem mestu bolezni in/ali vratu je prišla v poštev kadarkoli po koncu kemoradioterapije. Vsi bolniki v kraku z docetakselom so profilaktično dobili antibiotike. Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti v študiji je bil celotno preživetje (CP). CP je bilo značilno daljše (test log-rank, p = 0,0058) pri režimu z docetakselom kot s PF (mediano CP: režim z docetakselom 70,6; PF 30,1 meseca). Ob tem so pri režimu z docetakselom ugotovili tudi 30 % zmanjšanje tveganja umrljivosti v primerjavi s PF (razmerje tveganja (RT) = 0,70, 95-% interval zaupanja = 0,54–0,90); celotni mediani čas spremljanja je bil 41,9 meseca. Sekundarni opazovani dogodek, preživetje brez napredovanja bolezni (PBNB), je pokazal 29 % zmanjšanje tveganja

za napredovanje ali smrt ter 22-mesečno izboljšanje medianega PBNB (35,5 meseca pri TPF in 13,1 pri PF). Tudi to je bilo statistično značilno: RT 0,71, 95-% IZ 0,56–0,90, test log-rank $p = 0,004$. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji razpredelnici.

Učinkovitost docetaksela v indukcijskem zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim skvamoznoceličnim karcinomom glave in vratu (analiza z namenom zdravljenja)

opazovani dogodek	docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
mediano celotno preživetje (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	70,6 (49,0–NP)	30,1 (20,9–51,5)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) *vrednost p	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
mediano PBNB (meseci) (95-odstotni interval zaupanja)	35,5 (19,3–NP)	13,1 (10,6–20,2)
razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja) **vrednost p	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
najboljši celotni odziv (CR + PR) na kemoterapijo (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
0,070		
najboljši celotni odziv (CR + PR) na raziskovano zdravljenje [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95-odstotni interval zaupanja) ***vrednost p	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
0,209		

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

* nekorigirani test log-rank

** nekorigirani test log-rank, nekorigiran za več primerjav

*** test hi-kvadrat, nekorigiran za več primerjav

NP = ne pride v poštev

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20–115 mg/m² v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in je skladen s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze α 4 minute, β 36 minut in γ 11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega prostora. Po aplikaciji odmerka 100 mg/m² v enourni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7 $\mu\text{g/ml}$, ustrezna vrednost AUC pa 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Odklon celotnega telesnega očistka med posamezniki je bil približno 50 %. Več kot 95 % docetaksela se veže na beljakovine v plazmi.

Pri treh onkoloških bolnikih so opravili študijo s ¹⁴C-docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil z urinom in blatom. Na račun izločanja z urinom je šlo približno 6 %, na račun izločanja z blatom pa 75 % aplicirane radioaktivnosti. Približno 80 % radioaktivnosti v blatu

se izloči v prvih 48 urah v obliki enega pomembnega in treh manj pomembnih neaktivnih presnovkov; zelo malo zdravila se izloči nespremenjenega.

Farmakokinetično analizo docetaksela na populaciji so opravili pri 577 bolnikih. Z modelom dobljeni farmakokinetični parametri so bili zelo blizu parametrom, ocenjenim v študijah I. faze. Starost in spol bolnika nista spremenila farmakokinetike docetaksela. Pri majhnem številu bolnikov (n = 23) z biokemičnimi izvidi, ki so pokazali blago do zmerno okvaro delovanja jeter (raven ALT, AST \geq 1,5-kratna ZMN hkrati z ravniyo alkalne fosfataze \geq 2,5-kratna ZMN), 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 ni podatkov.

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

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

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

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

Učinek prednizona na farmakokinetiko docetaksela, ki so ga aplicirali s standardno premedikacijo z deksametazonom, so preučili pri 42 bolnikih. Opazili niso nobenih učinkov prednizona na farmakokinetiko docetaksela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenega potenciala docetaksela niso raziskali.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s praškom:

- povidon K-12 (E1201),
- hidroksipropilbetadeks,

- glukoza monohidrat.

Viala z vehiklom:

- voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

- 24 mesecev

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

- Razredčena raztopina: raztopina za infundiranje lahko vsebuje od približno 0,3 mg/ml do največ 0,74 mg/ml docetaksela v 5-odstotni raztopini glukoze ali 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida. Dokazano je, da je raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure, če je shranjena pri sobni temperaturi (do 25 °C), in 24 ur, če je shranjena pri temperaturi med 2 in 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnice in vsebina

Viale so na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo po dve viali.

Vsaka kartonska škatla vsebuje:

- eno vialo s posameznim odmerkom praška za raztopino za infundiranje in
- eno vialo s posameznim odmerkom vehikla.

Viala z zdravilom Docetaxel Teva Generics 80 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

50 ml injekcijska viala iz brezbarvnega tubularnega stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutilne gume, zaprta z aluminijasto zaporko s polipropilenskim pokrovčkom.

Viala vsebuje 80 mg docetaksela ter pomožne snovi povidon K-12, hidroksipropilbetadeks in glukoza monohidrat (polnilni volumen 81,5 mg/16,3 ml). Ta polnilni volumen je bil določen med razvojem docetaksela, njegov namen pa je olajšanje odvzema 16,0 ml rekonstituirane

raztopine. Po rekonstituciji viala zdravila Docetaxsel Teva Generics 80 mg s 13,4 ml priloženega vehikla to prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče izvleči najmanj 16 ml rekonstituirane raztopine s 5 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 80 mg na vialo.

Viala z vehiklom za zdravilo Docetaxsel Teva Generics 80 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Injekcijska viala 20 R iz brezbarvnega tubularnega stekla tipa I, z zamaškom iz klorobutilne gume, zaprta z aluminijasto zaporko s polipropilenskim pokrovčkom.

Viala z vehiklom vsebuje 13,4 ml vode za injekcije (polnilni volumen: 13,9 ml). Dodatek 13,4 ml vehikla vsebini viala z zdravilom Docetaxsel Teva Generics 80 mg prašek za raztopino za infundiranje zagotavlja koncentracijo 5 mg/ml docetaksela v rekonstituirani raztopini.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Docetaxsel Teva Generics je antineoplastično zdravilo in kakor pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med pripravo raztopine docetaksela in ravnanjem z njo potrebna previdnost. Priporoča se uporaba zaščitnih rokavic.

Če pridejo koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje Docetaxsel Teva Generics v stik s kožo, površino takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Če pridejo koncentrat docetaksela, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje v stik s sluznicami, jih takoj in temeljito sperite z vodo.

Priprava za intravensko aplikacijo

a) Priprava rekonstituirane raztopine zdravila Docetaxsel Teva Generics 80 mg (5 mg/ml docetaksela)

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel zdravila Docetaxsel Teva Generics 80 mg stati 5 minut na sobni temperaturi (do 25 °C).

Uporabite injekcijsko brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvlecite 13,4 ml vehikla iz viala za zdravilo Docetaxsel Teva Generics 80 mg tako, da vialo delno obrnete.

Vbrizgajte celotno vsebino injekcijske brizge v ustrezno vialo zdravila Docetaxsel Teva Generics 80 mg.

Odstranite injekcijsko brizgo in iglo ter ročno premešajte vsebino tako, da obračate vialo, dokler se prašek popolnoma ne raztopi (do 5 minut).

Preglejte raztopino in se prepričajte, da je homogena, bistra in brez vidnih delcev.

b) Priprava raztopine za infundiranje

Za odmerek, ki ga potrebuje bolnik, bo morda potrebna več kot ena viala z rekonstituirano raztopino. Glede na odmerek (izražen v mg), ki ga potrebuje bolnik, aseptično izvlecite ustrezno količino rekonstituirane raztopine, ki vsebuje 5 mg/ml docetaksela, iz ustreznega števila vial z rekonstituirano raztopino (uporabite graduirane injekcijske brizge z iglo). Za

odmerek 100 mg docetaksela na primer potrebujete 20 ml rekonstituirane raztopine docetaksela.

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

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

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

Raztopino je treba aplicirati aseptično v enourni infuziji, pri sobni temperaturi (do 25 °C) in običajnih svetlobnih pogojih.

Kakor vsa zdravila za parenteralno uporabo je treba tudi rekonstituirano raztopino in raztopino za infundiranje Docetaxel Teva Generics 80 mg pred uporabo pregledati. Če vsebuje oborino, jo je treba zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-796/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16.5.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.7.2011