

## 1. IME ZDRAVILA

Docetaxel Actavis 20 mg/0,5 ml koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z enkratnim odmerkom vsebuje 20 mg docetaksela/0,5 ml.

Ena viala z enkratnim odmerkom vsebuje 40 mg docetaksela/ml.

Ena viala z enkratnim odmerkom vsebuje po pripravi s priloženim vehiklom 10 mg docetaksela/ml.

Pomožne snovi:

Ena viala z enkratnim odmerkom koncentrata 20 mg/0,5 ml vsebuje 50 mg absolutnega etanola.

Ena viala z enkratnim odmerkom vehikla vsebuje 9,53 % (m/m) absolutnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje.

Koncentrat je bistra, oljnata, rumena raztopina.

Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Rak dojke

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

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

V monoterapiji je zdravilo Docetaxel Actavis indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih predhodno citotoksično zdravljenje ni bilo uspešno. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin ali alkilirajočo učinkovino.

Zdravilo Docetaxel Actavis je v kombinaciji s trastuzumabom indicirano za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki imajo tumorje s prekomerno izraženim HER2 in prej še niso prejemale kemoterapije za metastatsko bolezen.

Zdravilo Docetaxel Actavis je v kombinaciji s kapecitabinom indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije. Predhodna kemoterapija bi morala vključevati antraciklin.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

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

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

#### Rak prostate

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

#### Adenokarcinom želodca

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

#### Rak glave in vratu

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

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

Docetaxel se sme uporabljati le v specializiranih enotah za citotoksično kemoterapijo in samo pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega na področju onkološke kemoterapije. Po pripravi vial koncentrata z ustreznim vehiklom mora biti nastala osnovna raztopina homogena in bistra (zaradi polisorbata 80, ki je v pripravku, je penjenje tudi še po 3 minutah normalno). (Za navodilo o razredčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.)

#### Priporočeno odmerjanje

Pri raku dojke, nedrobnoceličnem pljučnem raku, raku želodca in raku glave in vratu lahko 1 dan pred uporabo docetaksela začnete 3-dnevno premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, npr. deksametazonom 16 mg na dan (npr. 8 mg 2-krat na dan), če to ni kontraindicirano (glejte poglavje 4.4). Za zmanjšanje tveganja hematoloških toksičnih učinkov se lahko profilaktično uporabi G-CSF.

Pri raku prostate je ob sočasni uporabi prednizona ali prednizolona priporočljiva premedikacija z 8 mg peroralnega deksametazona 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.4).

Docetaxel se daje v enurni infuziji vsake tri tedne.

#### Rak dojke

Za adjuvantno zdravljenje operabilnega raka dojke s pozitivnimi bezgavkami je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, uporabljen 1 uro po doksorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> in ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne 6 ciklusov (glejte tudi Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem).

Za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapiji. Pri predhodno nezdravljenih se docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> daje v kombinaciji z doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinaciji s trastuzumabom je priporočeni odmerek docetaksela 100 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne; trastuzumab se daje vsak teden. V ključnem preskušanju so uvodno infuzijo docetaksela dali dan po prvem odmerku trastuzumaba. Nadaljnje odmerke docetaksela so dajali takoj po koncu infundiranja trastuzumaba, če je bolnica prejšnji odmerek trastuzumaba dobro prenesla. Za odmerjanje in dajanje trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom je priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, kombiniran s kapecitabinom 1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan (v 30 minutah po obroku) 2 tedna, čemur sledi 1-tedenski

premor. Za izračun odmerka kapecitabina glede na telesno površino glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

#### Nedrobnocelični pljučni rak

Pri bolnikih, zdravljenih zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka, ki še niso prejeli kemoterapije, je priporočena odmerni shema docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, ki mu takoj sledi cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, apliciran 30–60 minut. Za zdravljenje po neuspehu prejšnje kemoterapije na osnovi platine je priporočeni odmerek 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapiji.

#### Rak prostate

Priporočeni odmerek docetaksel je 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednizon ali prednizolon 5 mg peroralno dvakrat na dan se uporabljata nepretrgoma (glejte poglavje 5.1).

#### Adenokarcinom želodca

Priporočeni odmerek docetaksel je 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji, ki mu sledi cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> v 1- do 3-urni infuziji (oboje samo 1. dan); temu sledi 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> na dan v 24-urni stalni 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 hematoloških toksičnih učinkov 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. Za zmanjšanje tveganja hematoloških toksičnih učinkov se lahko profilaktično uporabi G-CSF. Vsi bolniki v krakih študij TAX 323 in TAX 324 z docetakselom so profilaktično prejeli antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi radioterapija (TAX 323)  
Za indukcijsko zdravljenje inoperabilnega lokalno napredovalega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN – squamous cell carcinoma of the head and neck) je priporočeni odmerek docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v enourni infuziji, ki ji sledi cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> v 1 uri prvi dan, ter nato 5-fluorouracil v stalni infuziji 750 mg/m<sup>2</sup> na dan pet dni. Ta shema se uporablja vsake 3 tedne 4 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti radioterapijo.
- Indukcijska kemoterapija, ki ji sledi kemoradioterapija (TAX 324)  
Za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim (tehnično neresektabilnim, z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in s ciljem ohranitve organov) ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) je priporočeni odmerek docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v enourni intravenski infuziji 1. dan, ki ji sledi cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> v infuziji (ki traja od 30 minut do 3 ure), ter nato 5-fluorouracil v stalni infuziji 1000 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 4. dneva. Ta shema se uporablja vsake 3 tedne 3 cikle. Po kemoterapiji morajo bolniki prejeti kemoradioterapijo.

Za prilagoditve odmerka cisplatina in 5-fluorouracila glejte povzetka glavnih značilnosti teh dveh zdravil.

#### Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem

##### Splošno

Docetaksel je treba dati, ko je število nevtrofilcev  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ . Bolnikom, ki se jim med zdravljenjem z docetakselom pojavijo febrilna nevtropenija, zmanjšanje števila nevtrofilcev na  $< 500/\text{mm}^3$  za več kot en teden, hude ali kumulativne kožne reakcije ali huda periferna nevropatija, je treba odmerek docetaksel zmanjšati s 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> oz. s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Če se te reakcije pojavljajo tudi pri odmerku 60 mg/m<sup>2</sup>, je treba zdravljenje prekiniti.

##### Adjuvantno zdravljenje raka dojke

V ključnem preskušanju pri bolnicah, ki so prejemale adjuvantno zdravljenje za raka dojke in se jim je pojavila zapletena nevtropenija (vključno z dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bila v vseh nadaljnjih ciklih priporočena uporaba G-CSF za profilaktično kritje (npr. od 4. do 11. dneva).

Bolnice, pri katerih ta reakcija traja, morajo ostati na G-CSF, odmerek docetaksela pa jim je treba zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

V klinični praksi pa se nevtropenija lahko pojavi prej. Zato mora biti uporaba G-CSF odvisna od individualnega tveganja nevtropenije in od veljavnih priporočil. Bolnicam, ki se jim pojavi stomatitis 3. ali 4. stopnje, je treba odmerek zmanjšati na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaciji s cisplatinom

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

#### V kombinaciji s kapecitabinom

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

Za prilagoditve odmerka trastuzumaba glejte povzetka glavnih značilnosti trastuzumaba.

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

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

Če se pojavijo nadaljnje epizode zapletene nevtropenije, je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V primeru trombocitopenije 4. stopnje je treba odmerek docetaksela zmanjšati s 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>.

Bolniki ne smejo dobiti nadaljnjih ciklusov docetaksela, dokler se število nevtrofilcev ne poveča na > 1.500/mm<sup>3</sup> in število trombocitov na > 100.000/mm<sup>3</sup>. Če ti toksični učinki trajajo, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Priporočene prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov na prebavila pri bolnikih, ki dobivajo docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (5-FU):

<b>Toksični učinki</b>	<b>Prilagoditev odmerka</b>
Driska 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Driska 4. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerka docetaksela in 5-FU za 20 %. Drugi pojav: prekinite zdravljenje.
Stomatitis/mukozitis 3. stopnje	Prvi pojav: zmanjšajte odmerek 5-FU za 20 %. Drugi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Tretji pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.
Stomatitis/mukozitis 4. stopnje	Prvi pojav: med vsemi naslednjimi cikliki opustite le 5-FU. Drugi pojav: zmanjšajte odmerek docetaksela za 20 %.

Za prilagoditve odmerka cisplatina in 5-fluorouracila glejte povzetka glavnih značilnosti teh dveh zdravil.

V ključnem preskušanju pri bolnicah, ki so prejemale adjuvantno zdravljenje za raka dojke in se jim je pojavila zapletena nevtropenija (vključno z dolgotrajno nevtropenijo, febrilno nevtropenijo ali okužbo), je bila v vseh nadaljnjih ciklikih priporočena uporaba G-CSF za profilaktično kritje (npr. od 6. do 15. dneva).

#### Posebne populacije

### Bolniki z okvaro jeter

Glede na farmakokinetične podatke o monoterapiji z docetakselom 100 mg/m<sup>2</sup> je priporočljivi odmerek docetaksela za bolnike, ki imajo transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM) in alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZNM, 75 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s serumskim bilirubinom > ZNM in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ZNM hkrati z alkalno fosfatazo > 6-kratno ZNM, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključno klinično preskušanje docetaksela v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom na želodcu niso vključili bolnikov z ALT in/ali AST > 1,5 × ZNM v povezavi z alkalno fosfatazo > 2,5 × ZNM in bilirubinom > 1 × ZNM; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanj odmerka in se docetaksela ne sme uporabiti, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, zdravljene z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

### Otroci in mladostniki

Izkušenj pri otrocih in mladostnikih je malo.

### Starejši

Za uporabo pri starejših ljudeh glede na analizo populacijske farmakokinetike ni posebnih navodil. V primeru uporabe v kombinaciji s kapecitabinom je bolnikom, starim 60 let ali več, začetni odmerek kapecitabina priporočljivo zmanjšati 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 izhodišnim številom nevtrofilcev < 1.500/mm<sup>3</sup>.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se docetaksela ne sme uporabljati, ker za takšne bolnike 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 raku dojke in nedrobnoceličnem pljučnem raku lahko 3-dnevna premedikacija s peroralnim kortikosteroidom, npr. deksametazonom 16 mg na dan (npr. 8 mg 2-krat na dan), ki se začne 1 dan pred aplikacijo docetaksela, zmanjša pogostnost in izrazitost zastajanja tekočine ter izrazitost preobčutljivostnih reakcij, če ni kontraindicirana. Pri raku prostate je premedikacija 8 mg peroralnega deksametazona 12 ur, 3 ure in 1 uro pred infundiranjem docetaksela (glejte poglavje 4.2).

### Hematološki učinki

Najpogostejši neželeni učinek docetaksela je nevtropenija. Najmanjše število nevtrofilcev so ugotavljali po mediano 7 dneh, vendar pa je pri bolnikih, ki so že bili intenzivno zdravljeni, ta čas lahko krajši. Vsem bolnikom, ki prejema docetaksel, je treba pogosto pregledati celotno krvno sliko. Bolniki smejo docetaksel spet dobiti, šele ko se število nevtrofilcev znova poveča na  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  (glejte poglavje 4.2).

Če se med zdravljenjem z docetakselom pojavi huda nevtropenija (< 500 celic/mm<sup>3</sup> sedem dni ali več), je med naslednjimi cikli priporočljivo zmanjšati odmerek ali uporabiti ustrezne simptomatske ukrepe (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 prejeli G-CSF. Bolniki, ki dobivajo TCF, morajo profilaktično prejemati G-CSF za zmanjšanje tveganja zapletene nevtropenije (febrilne nevtropenije, dolgotrajne nevtropenije ali nevtropenične okužbe). 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. pordevanja ali lokalnih kožnih reakcij, zdravljenja ni treba prekiniti. V primeru hudih reakcij, npr. hude hipotenzije, bronhospazma ali generaliziranega izpuščaja oz. eritema, pa je treba docetaksel takoj prekiniti in uporabiti ustrezno zdravljenje. Bolniki, ki se jim je pojavila huda preobčutljivostna reakcija, ne smejo več dobiti docetaksela.

### Kožne reakcije

Na okončinah (dlaneh in podplatih) so opažali lokalni kožni eritem z edemi in poznejšo deskvamacijo. Opisani so hudi simptomi, npr. izpuščaji s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z docetakselom prekiniti ali opustiti (glejte poglavje 4.2).

### Zastajanje tekočine

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

### Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih, zdravljenih s 100 mg docetaksela/m<sup>2</sup> v monoterapiji, ki imajo serumski transaminazi (ALT, AST ali obe) zvišani nad 1,5-kratno ZNM in hkrati zvišano serumsko alkalno fosfatazo nad 2,5-kratno ZNM, obstaja večja nevarnost hudih neželenih učinkov – npr. smrti zaradi zastrupitve (vključno s sepsom in gastrointestinalnimi krvavitvami, ki so lahko smrtni), febrilne nevtropenije, okužb, trombocitopenije, stomatitisa in astenije. Zato je pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi testov jetrne funkcije priporočeni odmerek docetaksela 75 mg/m<sup>2</sup>, teste jetrne funkcije pa je treba opraviti ob začetku in pred vsakim ciklusom zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s serumskim bilirubinom > ZNM in/ali ALT in AST > 3,5-kratno ZNM hkrati z alkalno fosfatazo > 6-kratno ZNM, ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka; pri teh bolnikih se docetaksela ne sme uporabljati, če ni strogo indiciran.

V ključno klinično preskušanje v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom pri bolnikih z adenokarcinomom na želodcu niso vključili bolnikov z ALT in/ali AST > 1,5 × ZNM v povezavi z alkalno fosfatazo > 2,5 × ZNM in bilirubinom > 1 × ZNM; pri teh bolnikih ni mogoče priporočiti zmanjšanja odmerka in se docetaksela ne sme uporabiti, če ni strogo indiciran. Za bolnike z okvaro jeter, zdravljenih z docetakselom v kombinaciji pri drugih indikacijah, ni podatkov.

### Bolniki z okvaro ledvic

O bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, zdravljenih z docetakselom, ni podatkov.

### Živčevje

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Toksični učinki za srce

Pri bolnikih, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom, so opažali srčno popuščanje, zlasti po kemoterapiji, ki je vsebovala antraciklin (doksorubicin ali epirubicin). Lahko je zmerno do hudo in je bilo povezano s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8).

Če so bolniki kandidati za zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s trastuzumabom, je treba ob začetku zdravljenja opraviti preiskave za oceno srčne funkcije. Delovanje srca je nato treba med zdravljenjem kontrolirati (npr. na tri mesece), da bi odkrili bolnike, ki se jim lahko pojavi disfunkcija srca. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti trastuzumaba.

## Drugo

Med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po koncu zdravljenja morajo tako moški kot ženske uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

### Dodatni previdnostni ukrepi za uporabo pri adjuvantnem zdravljenju raka dojke

#### Zapletena nevtropenija

Pri bolnikih, ki se jim pojavi zapletena nevtropenija (dolgotrajna nevtropenija, febrilna nevtropenija ali okužba), pride v poštev uporaba G-CSF in zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

#### Prebavne reakcije

Simptomi, kot so zgodnje bolečine v trebuhu ali občutljivost trebuha, povišana telesna temperatura, driska z nevtropenijo ali brez nje, so lahko zgodnji znaki resnih toksičnih učinkov na prebavila in jih je treba takoj ovrednotiti in zdraviti.

#### Kongestivno srčno popuščanje

Bolnike je treba med zdravljenjem in obdobjem spremljanja kontrolirati glede simptomov kongestivnega srčnega popuščanja.

#### Levkemija

Bolniki, zdravljeni z docetakselom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (TAC), potrebujejo hematološko spremljanje zaradi tveganja pozne mielodisplazije ali mieloične levkemije.

#### Bolnice z bezgavkami 4+

Razmerje koristi in tveganja TAC pri bolnicah z bezgavkami 4+ pri vmesni analizi ni bilo povsem opredeljena (glejte poglavje 5.1).

#### Starejši

Za bolnike, starejše od 70 let, ni podatkov o uporabi docetaksela v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom.

Od 333 bolnikov, ki so bili v študiji raka prostate zdravljeni z docetakselom vsake tri tedne, je bilo 209 bolnikov starih 65 let ali več in 68 bolnikov starejših od 75 let. Med bolniki, zdravljenimi z docetakselom vsake tri tedne, je bila incidenca z zdravljenjem povezanih sprememb nohtov  $\geq 10\%$  večja pri bolnikih, starih 65 let ali več, kot pri mlajših. Incidenca z zdravljenjem povezanega zvišanja telesne temperature, driske, anoreksije in perifernih edemov je bila  $\geq 10\%$  večja pri bolnikih, starih 75 let ali več, kot pri mlajših od 65 let.

Med 300 bolniki (221 v III. fazi študije in 79 v II. fazi študije), ki so dobivali docetaksel 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 vsaj 75 let. 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,  $\geq 10\%$  večja kot pri mlajših bolnikih. Starejše bolnike, ki dobivajo TCF, je treba natančno nadzirati.

#### Etanol

Zdravilo Docetaksel Actavis vsebuje 100 mg absolutnega etanola na mililiter koncentrata. Vehikel vsebuje 9,53 % (m/m) absolutnega etanola. To lahko škoduje bolnikom z alkoholizmom. Vsebnost etanola v zdravilu je treba upoštevati v primeru uporabe pri otrocih in v skupinah z velikim tveganjem, npr. bolnikov z boleznijo jeter ali epilepsijo.

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

Formalnih kliničnih študij za oceno medsebojnih delovanj docetaksel z drugimi zdravili ni bilo.

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

Docetaksel je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine. Možna medsebojna delovanja docetaksela s sočasno uporabljanimi zdravili *in vivo* sicer niso bila formalno raziskana, a medsebojno delovanje z zdravili, 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.

Sočasna uporaba docetaksela, doksorubicina in ciklofosfamida ni vplivala na njihovo farmakokinetiko. Omejeni podatki iz ene same nekontrolirane študije so nakazovali medsebojno delovanje med docetakselom in karboplatinom. V kombinaciji z docetakselom je bil očistek karboplatina približno 50 % večji od vrednosti, opisanih med monoterapijo s karboplatinom.

Farmakokinetiko docetaksela v prisotnosti prednizona so raziskali pri bolnikih z metastatskim rakom prostate. Docetaksel se presnavlja s CYP3A4, za prednizon pa je znano, da inducira CYP3A4. Statistično značilnega vpliva prednizona na farmakokinetiko docetaksela niso opazili.

Docetaksel je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A4 (npr. zaviralce proteaz, kot je ritonavir, ali azolske antimikotike, kot sta ketokonazol in itrakonazol). Študija medsebojnega delovanja zdravil, opravljena pri bolnikih, ki so prejeli ketokonazol in docetaksel, je pokazala, da je ketokonazol prepolovil očistek docetaksela, verjetno zato, ker presnova docetaksela vključuje CYP3A4 kot pomembno (edino) presnovno pot. Toleranca za docetaksel se lahko zmanjša, celo pri manjših odmerkih.

Vsebnost etanola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

#### **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. Pri nosečnicah uporabljeni docetaksel lahko škoduje plodu, tako kot druga citotoksična zdravila. Zato se docetaksela med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nedvomno potreben.

##### 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 potrebno uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

V predkliničnih študijah je imel docetaksel genotoksične učinke in lahko vpliva na plodnost moških (glejte poglavje 5.3). Za moške, zdravljene z docetakselom, je zato priporočljivo, da med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju ne zaplodijo otroka ter da se pred zdravljenjem posvetujejo o shranitvi semena.

##### 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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vsebnost etanola v tem zdravilu lahko poslabša sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

Podatki o neželenih učinkih, za katere je bilo ocenjeno, da so morda ali verjetno povezani z uporabo docetaksela, so bili zbrani pri:

- 1312 bolnikov, ki so prejeli 100 mg/m<sup>2</sup>, in 121 bolnikov, ki so prejeli 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela v monoterapiji
- 258 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom
- 406 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom
- 92 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s trastuzumabom
- 255 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom
- 332 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji s prednizonom ali prednizonom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem).
- 744 bolnikov, ki so prejeli docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom in ciklofosfamidom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem).
- 300 bolnikov z adenokarcinomom želodca (221 v III. fazi študije in 79 v II. fazi študije), ki so prejeli 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 prejeli docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom (navedeni so klinično pomembni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem).

Reakcije so bile opisane po merilih *NCI Common Toxicity Criteria* (3. stopnja = S3, 3.-4. stopnja = S3/4, 4. stopnja = S4) in z izrazi COSTART. Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogosteje opisani neželeni učinki docetaksela samega so: nevtropenija (ki je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; mediani čas do najmanjšega števila celic je bil 7 dni, mediano trajanje hude nevtropenije ( $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>) pa 7 dni), anemija, alopecija, navzea, bruhanje, stomatitis, driska in astenija. Izrazitost neželenih učinkov docetaksela se lahko poveča, če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki.

Za kombinacijo s trastuzumabom so navedeni neželeni učinki (vseh stopenj), ki so bili zabeleženi z incidenco  $\geq 10$  %. V kraku kombiniranega zdravljenja s trastuzumabom je bila incidenca resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov 4. stopnje večja kot med monoterapijo z docetakselom (resni neželeni učinki: 40 % v prim. z 31 %, neželeni učinki 4. stopnje: 34 % v prim. s 23 %).

Za kombinacijo s kapecitabinom so navedeni najpogostejši z zdravljenjem povezani neželeni učinki ( $\geq 5$  %), opisani v preskušanju III. faze pri bolnicah z rakom dojke, pri katerih zdravljenje z antraciklini ni bilo uspešno (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina).

Med uporabo docetaksela so pogosto opazili naslednje neželene učinke:

### Bolezni živčevja

Če se pojavijo hudi periferni nevrotoksični učinki, je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za blage do zmerne senzorične motnje so značilne parestezije, dizestezije, bolečine ali pekoč občutek. 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 s hudim sindromom dlani in stopal), pa tudi na rokah, obrazu in prsnem košu; pogosto jih je spremljalo srbenje. Erupcije so se ponavadi pojavile v enem tednu po infuziji docetaksela. Redkeje so poročali o hudih simptomih, npr. izpuščajih s poznejšo deskvamacijo, zaradi katerih je bilo treba v redkih primerih zdravljenje z docetakselom prekiniti (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za hudo prizadetost nohtov so značilni hipo- ali hiperpigmentacija in včasih bolečine in oniholiza.

## Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

## 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 zardevanje, izpuščaj s srbenjem ali brez njega, tiščanje v prsih, bolečine v hrbtu, dispneja in medikamentozno zvišanje telesne temperature ali mrzlica. Za hude reakcije so bili značilni hipotenzija in/ali bronhospazem ali generaliziran izpuščaj/eritem (glejte poglavje 4.4).

## Docetaxsel 100 mg/m<sup>2</sup> kot monoterapija:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 1/1000, &lt; 1/100</b>
Preiskave		zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 4 %), zvišanje ALT S3/4 (< 3 %), zvišanje ALT S3/4 (< 2 %)	
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 76,4 %), anemija (S3/4: 8,9 %), febrilna nevtropenija	trombocitopenija (S4: 0,2 %)	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (G3: 4,1 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 4 %) dizgevizija (huda 0,07 %)		
Bolezni dihal,	dispneja (huda		

prsnega koša in mediastinalnega prostora	2,7 %)		
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 5,3 %), driska (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 %)	ezofagitis (hud: 0,4 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožne reakcije (S3/4: 5,9 %), spremembe nohtov (hude 2,6 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (huda 1,4 %)	artralgija	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5,7 %, vključno s sepsom in pljučnico, s smrtnim izidom v 1,7 %)	okužba, povezana z nevtropenijo S4 (S3/4: 4,6 %)	
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija, krvavitev	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zastajanje tekočine (hudo: 6,5 %) astenija (huda 11,2 %), bolečina	reakcija na mestu infundiranja, nekardialne bolečine v prsni (hude 0,4 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 5,3 %)		

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

#### Bolezni živčevja

Podatki o reverzibilnosti so na voljo za 35,3 % bolnikov, ki so se jim pojavili nevrotoksični učinki po zdravljenju z docetakselom v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> kot monoterapijo. Motnje so spontano izginile v 3 mesecih.

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Mediani kumulativni odmerek do prekinitve zdravljenja bil več kot 1.000 mg/m<sup>2</sup> in mediani čas do izginotja zastoja tekočine 16,4 tedna (razpon od 0 do 42 tednov). Zmeren oz. hud zastoj se pozneje pojavi pri bolnikih, ki dobijo premedikacijo (mediani kumulativni odmerek: 818,9 mg/m<sup>2</sup>), kot pri tistih, ki je ne (mediani kumulativni odmerek: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); vendar je pri nekaterih bolnikih opisan med zgodnjimi ciklusi zdravljenja.

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> kot monoterapija:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>
Preiskave		zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2 %)
Srčne bolezni		aritmija (nobene hude)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 54,2 %), anemija (S3/4: 10,8 %), trombocitopenija (S4: 1,7 %)	febrilna nevtropenija
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,8 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 2,5 %)
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 3,3 %), stomatitis (S3/4: 1,7 %), bruhanje (S3/4: 0,8 %), driska (S3/4: 1,7 %)	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	alopecija, kožna reakcija (S3/4: 0,8 %)	spremembe nohtov (hude 0,8 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe (S3/4: 5 %)	
Žilne bolezni		hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 12,4 %), zastajanje tekočine (hudo 0,8 %), bolečina	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>
Preiskave		zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (< 2,5 %), zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (< 2,5 %)	zvišanje AST S3/4 (< 1 %), zvišanje ALT S3/4 (< 1 %)
Srčne bolezni		srčno popuščanje, aritmija (nobene hude)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 91,7 %) anemija (S3/4: 9,4 %) febrilna nevtropenija trombocitopenija (S4: 0,8 %)		
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 0,4 %)	periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5 %) stomatitis (S3/4: 7,8 %) driska (S3/4: 6,2 %) bruhanje (S3/4: 5 %)		

	zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (hude 0,4 %), kožna reakcija (nobene hude)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 7,8 %)		
Žilne bolezni			hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (huda 8,1 %) zastajanje tekočine (hudo 1,2 %) bolečina	reakcija na mestu infundiranja	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 1,2 %)	

Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>
Preiskave		zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (2,1 %) zvišanje ALT S3/4 (1,3 %)	zvišanje AST S3/4 (0,5 %) zvišanje alkalne fosfataze v krvi S3/4 (0,3 %)
Srčne bolezni		motnje srčnega ritma (S3/4: 0,7 %)	srčno popuščanje
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S4: 51,5 %) anemija (S3/4: 6,9 %) trombocitopenija (S4: 0,5 %)	febrilna nevtropenija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3: 3,7 %) periferna motorična nevropatija (S3/4: 2 %)		
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 9,6 %), bruhanje (S3/4: 7,6 %) driska (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 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija		
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 5,7 %)		
Žilne bolezni		hipotenzija (S3/4: 0,7 %)	
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	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 2,5 %)		

Docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s trastuzumabom:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>
Preiskave	povečanje telesne mase	
Srčne bolezni		srčno popuščanje
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), febrilna nevtropenija (vključno z nevtropenijo, povezano s povišano telesno temperaturo in uporabo antibiotika) ali nevtropenična sepsa	
Bolezni živčevja	parestezije, glavobol, dizgevizija, hipestezija	
Očesne bolezni	močnejše solzenje, konjunktivitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, faringo-laringealne bolečine, nazofaringitis, dispneja, kašelj, rinoreja	
Bolezni prebavil	navzea, driska, 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 udih, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	
Žilne bolezni	limfedem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, periferni edemi, pireksija, utrujenost, vnetje sluznice, bolečine, gripi podobna bolezen, bolečine v prsih, mrzlica	letargija
Psihiatrične motnje	nespečnost	

Srčne bolezni

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

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: Hematoloških toksičnih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so dobivali trastuzumab in docetaksel kot pri tistih, ki so dobivali samo docetaksel (32 % nevtropenije 3./4. stopnje v primerjavi z 22 % po merilih NCI-CTC). Zavedati se je treba, da je to verjetno podcenjen delež, kajti znano je, da docetaksel sam v odmerku 100 mg/m<sup>2</sup> povzroči nevtropenijo pri 97 % bolnikov, 76 % 4. stopnje, na podlagi najmanjšega števila celic v krvi. Pri bolnikih, zdravljenih s Herceptinom in docetakselom, je bila večja tudi incidenca febrilne nevtropenije/nevtropenične sepse (23 % v primerjavi s 17 % pri bolnikih, ki so dobivali samo docetaksel).

#### Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s kapecitabinom:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zvišanje bilirubina v krvi S3/4 (9 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 63 %), anemija (S3/4: 10 %)	trombocitopenija (S3/4: 3 %)
Bolezni živčevja	disgevizija (S3/4: <1 %), parestezije (S3/4: <1 %)	omotica, glavobol (S3/4: <1 %), periferna nevropatija
Očesne bolezni	močnejše solzenje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina (S3/4: 2 %)	dispneja (S3/4: 1 %), kašelj (S3/4: <1 %), epistaksa (S3/4: < 1 %)
Bolezni prebavil	stomatitis (S3/4: 18 %), driska (S3/4: 14 %), navzea (S3/4: 6 %), bruhanje (S3/4: 4 %), zaprtje (S3/4: 1 %), bolečine v trebuhu (S3/4: 2 %), dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta
Bolezni kože in podkožja	sindrom dlani in stopal (S3/4: 24 %) alopecija (S3/4: 6 %), spremembe nohtov (S3/4: 2 %)	dermatitis, eritematozen izpuščaj (S3/4: < 1 %), obarvanje nohtov, oniholiza (S3/4: 1 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 2 %), artralgija (S3/4: 1 %)	bolečine v udih (S3/4: < 1 %), bolečine v hrbtu (S3/4: 1 %),
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 1 %), manjši apetit	dehidracija (S3/4: 2 %),
Infekcijske in parazitske bolezni		oralna kandidoza (S3/4: < 1 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 3 %), pireksija (S3/4: 1 %), utrujenost/šibkost (S3/4: 5 %), periferni edemi (S3/4: 1 %),	letargija, bolečina

#### Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>
Srčne bolezni		zmanjšano delovanje levega srčnega prekata (S3/4: 0,3 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 32 %), anemija (S3/4: 4,9 %)	trombocitopenija, (S3/4: 0,6 %), febrilna nevtropenija
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 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		epistaksa (S3/4: 0 %), dispneja (S3/4: 0,6 %), kašelj (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 2,4 %), driska (S3/4: 1,2 %), stomatitis/faringitis (S3/4: 0,9 %), bruhanje (S3/4: 1,2 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija, spremembe nohtov (nobenih hudih)	eksfoliacijski izpuščaj (S3/4: 0,3 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija (S3/4: 0,3 %), mialgija (S3/4: 0,3 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)	
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,3 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost (S3/4: 3,9 %), zastajanje tekočine (hudo 0,6 %)	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (S3/4: 0,6 %)

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>
Preiskave	povečanje ali zmanjšanje telesne mase (S3/4: 0,3 %)		
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 0,1 %), kongestivno srčno popuščanje	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 4,3 %), nevtropenija (S3/4: 65,5 %), trombocitopenija (S3/4: 2,0 %), febrilna nevtropenija		
Bolezni živčevja	dizgevizija (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 %)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj (S3/4: 0 %)	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 5,1 %), stomatitis (S3/4: 7,1 %), bruhanje (S3/4: 4,3 %), driska (S3/4: 3,2 %), zaprtje (S3/4: 0,4 %)	bolečine v trebuhu (S3/4: 0,5 %)	kolitis/enteritis/ perforacija debelega črevesa
Bolezni kože in podkožja	alopecija, toksični učinki na koži (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija (S3/4: 0,8 %), artralgija (S3/4: 0,4 %)		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 2,2 %)		
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,2 %), nevtropenična okužba Smrti zaradi sepse ni bilo.		
Žilne bolezni	vazodilatacija (S3/4: 0,9 %)	hipotenzija (S3/4: 0 %)	flebitis (S3/4: 0 %), limfedem (S3/4: 0 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija (S3/4: 11 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 1,2 %), periferni edemi (S3/4: 0,4 %)		
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,1 %)		
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja		

#### Srčne bolezni

Opisano je bilo tudi kongestivno srčno popuščanje (2,3 % po mediano 70 mesecih spremljanja). 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/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za adenokarcinom želodca

:

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 1,0 %)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija (S3/4: 20,9 %), nevtropenija (S3/4: 83,2 %), trombocitopenija (S3/4: 8,8 %), febrilna nevtropenija	
Bolezni živčevja	periferna senzorična nevropatija (S3/4: 8,7 %)	omotica (S3/4: 2,3 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 1,3 %)
Očesne bolezni		močnejše solzenje (S3/4: 0 %)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha (S3/4: 0 %)
Bolezni prebavil	driska (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 %)	pruritičen izpuščaj (S3/4: 0,7 %), spremembe nohtov (S3/4: 0,7 %), eksfoliacija kože (S3/4: 0 %)
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 11,7 %)	
Infekcijske in parazitske bolezni	nevtropenična okužba, okužba (S3/4: 11,7 %).	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 19,0 %), povišana telesna temperatura (S3/4: 2,3 %), zastajanje tekočine (hudo/smrtno nevarno: 1 %)	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (S3/4: 1,7)	

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 17,2 % bolnikov, nevtropenična okužba pa pri 13,5 % bolnikov, ne glede na uporabo G-CSF. G-CSF so uporabili za sekundarno profilakso pri 19,3 % bolnikov (10,7 % ciklusov). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki 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/m<sup>2</sup> v kombinaciji s cisplatinom in 5-fluorouracilom za raka glave in vratu:

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

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti neželeni učinki ≥ 1/10</b>	<b>Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Občasni neželeni učinki ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>
Preiskave		povečanje telesne mase	

Srčne bolezni		ishemija miokarda (S3/4: 1,7 %)	aritmija (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 živčevja	disgevizija/parozmija periferna senzorična nevropatija (S3/4: 0,6 %)	omotica	
Očesne bolezni		močnejše solzenje konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		okvara sluha	
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 0,6 %) stomatitis (S3/4: 4,0 %) driska (S3/4: 2,9 %) bruhanje (S3/4: 0,6 %)	zaprtje ezofagitis/disfagija/ odinofagija (S3/4: 0,6 %) bolečine v trebuhu dispepsija gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 10,9 %)	pruritičen izpuščaj suha koža eksfoliacija kože (S3/4: 0,6 %)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,6 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 0,6 %)		
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 6,3 %) nevtropenična okužba		
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 0,6 %)	
Žilne bolezni		venske motnje (S3/4: 0,6 %)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 3,4 %) pireksija (S3/4: 0,6 %) zastajanje tekočine edemi		
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost (nobene hude)	

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

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki ≥ 1/100, < 1/10	Občasni neželeni učinki ≥ 1/1.000, < 1/100
----------------------------	------------------------------	--	---

	≥ 1/10		
Preiskave	zmanjšanje telesne mase		povečanje telesne mase
Srčne bolezni		aritmija (S3/4: 2,0 %)	ishemija miokarda
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija (S3/4: 83,5 %) anemija (S3/4: 12,4 %) trombocitopenija (S3/4: 4,0 %) febrilna nevtropenija		
Bolezni živčevja	dizgevizija/parozmija (S3/4: 0,4 %), periferna senzorična nevropatija (S3/4: 1,2 %)	omotica (S3/4: 2,0 %), periferna motorična nevropatija (S3/4: 0,4 %)	
Očesne bolezni		močnejše solzenje	konjunktivitis
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha (S3/4: 1,2 %)		
Bolezni prebavil	navzea (S3/4: 13,9 %), stomatitis (S3/4: 20,7 %), bruhanje (S3/4: 8,4 %), driska (S3/4: 6,8 %), ezofagitis/disfagija/odinofagija (S3/4: 12,0 %) zaprtje (S3/4: 0,4 %)	dispepsija (S3/4: 0,8 %), bolečine v prebavilih (S3/4: 1,2 %), gastrointestinalna krvavitev (S3/4: 0,4 %)	
Bolezni kože in podkožja	alopecija (S3/4: 4,0 %), pruritičen izpuščaj	suha koža, deskvamacija	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija (S3/4: 0,4 %)	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija (S3/4: 12,0 %)		
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba (S3/4: 3,6 %)	nevtropenična okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)		bolečina zaradi raka (S3/4: 1,2 %)	
Žilne bolezni			venske motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	letargija (S3/4: 4,0 %) pireksija (S3/4: 3,6 %) zastajanje tekočine (S3/4: 1,2 %) edemi (G3/4: 1,2 %)		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost

Izkušnje po prihodu zdravila na trg:

### Srčne bolezni

Opisani so bili redki primeri miokardnega infarkta.

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Poročali so o supresiji kostnega mozga in drugih neželenih hematoloških reakcijah. Opisana je bila diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), pogosto skupaj s sepsom in odpovedjo več organov.

### Bolezni živčevja

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

### Očesne bolezni

Opisani so bili zelo redki primeri prehodnih motenj vida (bliskanje, bliskajoča svetloba, skotomi), ki so se praviloma pojavile med infundiranjem zdravila in v povezavi s preobčutljivostnimi reakcijami. Po prekinitvi infundiranja so bile reverzibilne. Redko je bilo opisano solzenje s konjunktivitisom ali brez njega ter obstrukcija solzovoda s posledičnim čezmernim solzenjem.

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

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

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

V redkih primerih so bili opisani akutni sindrom dihalne stiske, intersticijska pljučnica in pljučna fibroza. Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali radioterapijo, so bili opisani redki primeri radiacijskega pnevmonitisa.

### Bolezni prebavil

Opisani so redki primeri dehidracije zaradi prebavnih motenj, gastrointestinalna perforacija, ishemični kolitis, kolitis in nevtropenični enterokolitis. Opisani so redki primeri ileusa in zapore črevesa.

### Bolezni kože in podkožja

Med uporabo docetaksela so bili opisani zelo redki primeri kožnega eritematoznega lupusa in buloznih izpuščajev, npr. multifornega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize. V nekaterih primerih so k nastanku teh sprememb morda pripomogli drugi spremljajoči dejavniki. Med uporabo docetaksela so bile opisane skerodermi podobne spremembe, pred katerimi se je po navadi pojavil periferni limfedem.

### Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)

Med uporabo docetaksela v kombinaciji z drugimi zdravili za kemoterapijo in/ali z radioterapijo so bili opisani zelo redki primeri akutne mieloične levkemije in mielodisplastičnega sindroma.

### Žilne bolezni

Opisani so bili redki primeri venskih trombembolij.

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redko so poročali o fenomenu ponovne toksičnosti obsevanja ("radiation recall"). Zastoj tekočine niso spremljale akutne epizode oligurije ali hipotenzije. V redkih primerih so poročali o dehidraciji in pljučnem edemu.

### Bolezni imunskega sistema

Opisanih je bilo nekaj primerov anafilaktičnega šoka, včasih s smrtnim izidom.

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Opisani so zelo redki primeri hepatitisa, včasih s smrtnim izidom, pri bolnikih z že prej obstoječo boleznijo jeter.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Obstaja nekaj poročil o prevelikem odmerjanju. Za preveliko odmerjanje docetaksela ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika pridržati v specializirani enoti in natančno spremljati njegove vitalne funkcije. V primeru prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati poslabšanje neželenih učinkov. Glavni pričakovani zapleti prevelikega odmerjanja so supresija kostnega mozga, periferni nevtoksični učinki in mukozitis. Po odkritju prevelikega odmerjanja mora bolnik čim prej dobiti terapevtski G-CSF. Po potrebi uporabite še druge ustrezne simptomatske ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki). Oznaka ATC: L01CD 02

#### Predklinični podatki

Docetaxel je antineoplastično zdravilo. 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* docetaxel dokazano zmoti celično mikrotubulno mrežje, nujno za delovanje celic v mitozni in interfazi.

*In vitro* je ugotovljeno, da docetaxel v klonogenih preizkusih deluje citotoksično proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic in proti sveže odstranjenim človeškim tumorskim celicam. Docetaxel doseže veliko koncentracijo v celicah in ima dolg rezidenčni čas v celicah. Poleg tega je ugotovljeno, da je docetaxel aktiven na nekaterih, ne pa na vseh celičnih linijah s hiperekspimiranim p-glikoproteinom, ki ga kodira gen za rezistenco proti več zdravilom. *In vivo* docetaxel ni odvisen od sheme in ima širok spekter eksperimentalnega protitumorskega delovanja proti napredovalim murinim in humanim transplantiranim tumorjem.

#### Klinični podatki

##### Rak dojke

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

Podatki multicentričnega, odprtega randomiziranega preskušanja podpirajo uporabo docetaksela za adjuvantno zdravljenje bolnic z operabilnim rakom dojke, pozitivnimi bezgavkami in seštevkom po Karnofskem  $\geq 80$  %, starih med 18 in 70 let. Po stratifikaciji glede na število pozitivnih bezgavk (1–3, 4+) je bilo 1491 bolnic randomiziranih na prejemanje docetaksela  $75 \text{ mg/m}^2$ , apliciranega 1 uro po doksorubicinu  $50 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak TAC), ali na prejemanje doksorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$ , ki sta mu sledila fluorouracil  $500 \text{ mg/m}^2$  in ciklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (krak FAC). Obe shemi so dajali enkrat na 3 tedne 6 ciklov. Docetaxel je bil uporabljen v 1-urni infuziji, vsa ostala zdravila pa v intravenskem bolusu prvi dan. Bolnice, ki se jim je pojavila zapletena nevtropenija (febrilna nevtropenija, dolgotrajna nevtropenija ali okužba), so kot sekundarno profilakso dobile G-CSF. Bolnice v kraku TAC so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom  $500 \text{ mg}$  peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega ciklusa ali ekvivalentno. V obeh krakih so bolnice s pozitivnimi estrogenskimi in/ali progesteronskimi receptorji po zadnjem ciklusu kemoterapije do 5 let dobivale tamoksifen  $20 \text{ mg}$  na dan. Adjuvantna radioterapija je bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami v sodelujočih ustanovah. Dobilo jo je 69 % bolnic, ki so prejemale TAC, in 72 % bolnic, ki so prejemale FAC. Narejena je bila vmesna analiza z mediano 55-mesečnim spremljanjem. Dokazano je bilo, da je bilo preživetje brez bolezni v kraku TAC značilno daljše kot v kraku FAC. Incidenca relapsov je bila po 5 letih med bolnicami, zdravljenimi s TAC, manjša kot med bolnicami, zdravljenimi s FAC (25 % v prim. z 32 %), kar pomeni zmanjšanje absolutnega tveganja za 7 % ( $p = 0,001$ ). V skupini s TAC se je v primerjavi s FAC značilno podaljšalo tudi celotno preživetje po 5 letih (87 % v prim. z 81 %), kar pomeni zmanjšanje

absolutnega tveganja smrti za 6 % ( $p = 0,008$ ). Podskupine bolnic, zdravljenih s TAC, so analizirali po prospektivno opredeljenih prognostičnih dejavnikih:

Podskupina bolnic	Število bolnic	Preživetje brez bolezni			Celotno preživetje		
		Razmerje ogroženosti*	95 % IZ	p	Razmerje ogroženosti*	95 % IZ	p
<b>št. pozitivnih bezgavk</b>							
celotno	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 ogroženosti manj kot 1 pomeni, da je TAC povezan z daljšim preživetjem brez bolezni in daljšim celotnim preživetjem kot FAC

Vmesna analiza ni pokazala koristi TAC pri bolnicah, ki so imele 4 ali več pozitivnih bezgavk (37 % populacije). Kot kaže, je učinek manj izrazit kot pri bolnicah z 1 do 3 pozitivnimi bezgavkami. Razmerje med koristjo in tveganjem na tej stopnji analize pri bolnicah s 4 ali več pozitivnimi bezgavkami ni bilo povsem opredeljeno.

#### *Docetaksel kot monoterapija*

Z docetakselom sta bili v priporočenem odmerku in shemi  $100 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne opravljeni dve randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki sta zajeli bolnice z metastatskim rakom dojke, in sicer 326 bolnic po neuspešnem alkilirajočem in 392 po neuspešnem antraciklinskem zdravljenju.

Pri bolnicah po neuspelem alkilirajočem zdravljenju so docetaksel primerjali z doksorubicinom ( $75 \text{ mg/m}^2$  na 3 tedne). Docetaksel ni vplival na celotni čas preživetja (docetaksel 15 mesecev, doksorubicin 14 mesecev,  $p = 0,38$ ) niti na čas do napredovanja (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 prejemale docetaksel, so zdravljenje prekinile zaradi zastajanja tekočine, 15 bolnic (9 %), ki so prejemale doksorubicin, pa ga je prekinilo zaradi kardiotsičnih učinkov (trije primeri kongestivnega srčnega popuščanja s smrtnim izidom).

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

Varnostne značilnosti docetaksela so se v teh dveh študijah III. faze skladale z varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi v študijah II. faze (glejte poglavje 4.8).

Narejena je bila odprta multicentrična randomizirana študija III. faze za primerjavo monoterapije z docetakselom in paklitaksela za zdravljenje napredovelega raka dojke pri bolnicah, katerih predhodno zdravljenje je moralo vključevati nek antraciklin. Skupaj 449 bolnic je bilo randomiziranih na monoterapijo z docetakselom  $100 \text{ mg/m}^2$  v 1-urni infuziji ali na paklitaksel  $175 \text{ mg/m}^2$  v 3-urni infuziji. Obe shemi so uporabljali enkrat na 3 tedne.

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

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

#### *Docetaksel v kombinaciji z doksorubicinom*

Velika randomizirana študija III. faze je zajela 429 predhodno nezdravljenih bolnic z metastatsko boleznijo. V tej študiji so kombinacijo doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) in docetaksela (75 mg/m<sup>2</sup>) (krak AT) primerjali s kombinacijo doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) in ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (krak AC). Obe kombinaciji so dajali 1. dan vsakega 3. tedna.

- Čas do napredovanja je bil v kraku AT značilno daljši kot v kraku AC,  $p = 0,0138$ . Mediani čas do napredovanja v kraku AT je bil 37,3 tedne (95 % interval zaupanja: 33,4–42,1) in v kraku AC 31,9 tednov (95 % interval zaupanja: 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 % interval zaupanja: 52,8–65,9) in v kraku AC 46,5 % (95 % interval zaupanja: 39,8–53,2).

V tem preskušanju 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 %), driska (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 LVEF  $\geq 20$  % (13,1 % v prim. s 6,1 %), absolutno zmanjšanje LVEF  $\geq 30$  % (6,2 % v prim. z 1,1 %). Do toksične smrti je prišlo pri 1 bolnici v kraku AT (kongestivno srčno popuščanje) in 4 bolnicah v kraku AC (pri 1 zaradi septičnega šoka, pri 3 zaradi kongestivnega srčnega popuščanja). V obeh krakih je bila kakovost življenja, ocenjena z vprašalnikom EORTC, med zdravljenjem in poznejšim sledenjem primerljiva in stabilna.

#### Docetaksel v kombinaciji z trastuzumabom

Docetaksel so v kombinaciji s trastuzumabom raziskali za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so imele tumorje s hiperekspresijo HER2 in prej še niso dobivale kemoterapije za metastatsko bolezen. Stošestinosdeset bolnic je bilo randomiziranih na docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom ali brez njega; 60 % bolnic je prej prejelo adjuvantno kemoterapijo na osnovi antraciklinov. Kombinacija docetaksela in trastuzumaba je bila pri bolnicah učinkovita ne glede na to, ali so prej prejele adjuvantne antracikline ali ne. Glavna testna metoda za ugotavljanje HER2-pozitivnosti v tem ključnem preskušanju je bila imunohistokemična (IHK). Manjši del bolnic so testirali s fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH). V tem preskušanju je imelo 87 % bolnic bolezen, ki je bila IHK 3+, 95 % vključenih bolnic pa je imelo bolezen, ki je bila IHK 3+ in/ali FISH-pozitivna. Rezultate učinkovitosti povzema naslednja preglednica:

Parameter	Docetaksel in trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaksel <sup>1</sup> n = 94
delež odziva (95 % IZ)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Mediano trajanje odziva (mesecev) (95 % IZ)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
mediani ČDN (meseči) (95 % IZ)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-no)	22,1 <sup>2</sup> (17,6–28,9)

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

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

<sup>2</sup>Ocenjeno mediano preživetje

#### Docetaksel v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja III. faze podpirajo uporabo docetaksela v kombinaciji s kapecitabinom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali



metastatskim rakom dojke po neuspehu citotoksične kemoterapije, ki je vključevala antraciklin. V tem preskušanju so 255 bolnic randomizirali na zdravljenje z docetakselom (75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni intravenski infuziji na 3 tedne) in kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna z 1-tedenskim premorom po tem). 256 bolnic so randomizirali na zdravljenje z docetakselom samim (100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni 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, predhodno zdravljeni s kemoterapijo (z radioterapijo ali brez nje)*

V študiji III. faze pri predhodno zdravljenih bolnikih sta bila čas do napredovanja (12,3 tedne v prim. s 7 tedni) in celotno preživetje pomembno daljša z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup> kot z najboljšo podporno oskrbo. Tudi enoletni delež preživetja je bil z docetakselom značilno večji (40 %) kot z najboljšo podporno oskrbo (16 %). Bolniki, zdravljeni z docetakselom v odmerku 75 mg/m<sup>2</sup>, so rabili manj morfinskih analgetikov (p < 0,01), nemorfinskih analgetikov (p < 0,01), drugih z boleznijo povezanih zdravil (p = 0,06) in radioterapije (p < 0,01) kot tisti, ki so prejeli najboljšo podporno oskrbo.

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

*Docetaksel v kombinaciji s platinskimi zdravili pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije*

V preskušanju III. faze so 1.218 bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom v stadiju IIIB ali IV, ki so imeli zmogljivost po Karnofskem 70 % ali več in za to bolezen še niso dobivali kemoterapije, randomizirali v tri skupine. Prva je na 3 tedne dobivala docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji, ki ji je takoj sledil cisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> v 30–60 minutah. Druga je na 3 tedne dobivala docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni infuziji v kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml•min) v 30–60 minutah, tretja pa na 4 tedne vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> v 6–10 minutah 1., 8., 15. in 22. dan, ki mu je 1. dan ciklusov sledil cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.

Podatke o preživetju, mediani čas do napredovanja in delež odziva v dveh krakih te študije prikazuje naslednja preglednica:

	TCis n = 408	VCis N = 404	Statistična analiza
Celotno preživetje (primarni opazovani dogodek): mediano preživetje (mesece)	11,3	10,1	razmerje ogroženosti: 1,122 [97,2 % IZ: 0,937, 1,342]*
1-letno preživetje (%)	46	41	razlika zdravljenj: 5,4 % [95 % IZ: -1,1, 12,0]
2-letno preživetje (%)	21	14	razlika zdravljenj: 6,2 % [95 % IZ: 0,2, 12,3]
Mediani čas do napredovanja (tedni):	22,0	23,0	razmerje ogroženosti: 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 mnogotere 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, *Lung Cancer Symptom Scale* in spremembe stanja zmogljivosti po Karnofskem. Rezultati teh opazovanih dogodkov so podpirali rezultate primarnih opazovanih dogodkov.

V primerjavi z referenčno terapevtsko kombinacijo VCis za kombinacijo docetaksel/karboplatin ni bilo mogoče dokazati niti ekvivalentne niti neinferiorne učinkovitosti.

### Rak prostate

Varnost in učinkovitost docetaksela v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom pri bolnikih z metastatskim hormonsko neodzivnim rakom prostate je bila ocenjena v randomiziranem multicentričnem preskušanju III. faze. Skupno 1006 bolnikov s stanjem zmogljivosti po Karnofskem  $\geq 60$  so randomizirali v naslednje terapevtske skupine:

- docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne - 10 ciklusov.
- docetaksel 30 mg/m<sup>2</sup> vsak teden prvih 5 tednov v 6-tedenskem ciklusu - 5 ciklusov.
- mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> na 3 tedne - 10 ciklusov.

Vse 3 sheme so uporabljali v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom 5 mg dvakrat na dan, neprekinjeno.

Bolniki, ki so prejeli docetaksel na tri tedne, so imeli značilno daljše celotno preživetje kot bolniki, zdravljenih z mitoksantronom. Podaljšanje preživetja v kraku z docetakselom vsak teden v primerjavi s kontrolnim krakom z mitoksantronom ni bilo statistično značilno. Opazovane dogodke učinkovitosti v krakih z docetakselom v primerjavi s kontrolnim krakom povzema naslednja preglednica:

<i>Opazovani dogodek</i>	<i>Docetaksel na 3 tedne</i>	<i>Docetaksel vsak teden</i>	<i>Mitoksantron na 3 tedne</i>
<i>Število bolnikov</i>	335	334	337
<i>Mediano preživetje (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 ogroženosti</i>	0,761	0,912	--
<i>95 % IZ</i>	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	--
<i>Vrednost p<sup>†</sup>*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Število bolnikov</i>	291	282	300
<i>Delež odziva PSA<sup>**</sup> (%)</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<sup>*</sup></i>	0,0005	< 0,0001	--
<i>Število bolnikov</i>	153	154	157
<i>Delež odziva bolečin (%)</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<sup>*</sup></i>	0,0107	0,0798	--
<i>Število bolnikov</i>	141	134	137
<i>Delež odziva tumorja (%)</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95 % IZ</i>	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
<i>Vrednost p<sup>*</sup></i>	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>Stratificirani test log-rang

\*Prag statistične značilnosti = 0,0175

\*\*PSA: Za prostato specifični antigen

Glede na to, da so bile varnostne značilnosti docetaksela, uporabljenega vsak teden, nekoliko boljše kot docetaksela, uporabljenega na 3 tedne, je mogoče, da lahko določenim bolnikom koristi zdravljenje z docetakselom vsak teden.

Med terapevtskimi skupinami ni bilo statističnih razlik glede celotne kakovosti življenja (*Global Quality of Life*).

### Adenokarcinom želodca

Opravljen je bilo multicentrično, odprto, randomizirano preskušanje za oceno varnosti in učinkovitosti docetaksela pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom želodca, vključno z adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda, ki za metastatsko bolezen še niso dobivali kemoterapije. Zdravljenih je bilo skupaj 445 bolnikov s stanjem zmogljivosti po Karnofskem > 70; dobili so bodisi docetaksel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) v kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> na dan 5 dni) bodisi cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> na dan 5 dni). V 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) in v kraku s CF 4 (razpon: od 1 do 12). Glavni opazovani dogodek je bil čas do napredovanja (ČDN). V kraku s TCF se je tveganje napredovanja zmanjšalo za 32,1 %, ČDN pa je bil ob tem značilno daljši (p = 0,0004). V kraku s TCF je bilo značilno daljše (p = 0,0201) tudi celotno preživetje, tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 22,7 %. Rezultate o učinkovitosti povzema naslednja preglednica:

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

<b>Opazovani dogodek</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
mediani ČDN (mesece) (95 % IZ)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) *Vrednost p	1,473 (1,189–1,825) 0,0004	
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	9,2 (8,38–10,58)	8,6 (7,16–9,46)
2-letna ocena ( % )	18,4	8,8
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) *Vrednost p	1,293 (1,041–1,606) 0,0201	
Celotni delež odziva (PO+DO) (%)	36,7	25,4
Vrednost p	0,0106	
Napredujoča bolezen kot najboljši celotni odziv (%)	16,7	25,9

\*Nestratificirani test log-rang

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

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

V celoti so rezultati o kakovosti življenja in klinični koristi dosledno pokazali izboljšanje v kraku s TCF. Med bolnikih s TCF je bil v primerjavi s CF daljši tako čas do 5 % definitivnega poslabšanja splošnega zdravstvenega stanja po vprašalniku QLQ-C30 (p = 0,0121) kot do definitivnega poslabšanja stanja zmogljivosti po Karnofskem (p = 0,0088).

### Rak glave in vratu

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

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenjevali v multicentričnem odprtem randomiziranem preskušanju III. faze (TAX323). V tej študiji so 358 bolnikov z inoperabilnim, lokalno napredovalim SCCHN, in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) randomizirali v enega od dveh terapevtskih krakov. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup>, nato cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> in nato 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> na dan kot stalno infuzijo 5 dni. Ta shema je bila uporabljena na tri tedne

4 cikle v primeru, da je bil po 2 ciklih opažen vsaj majhen odziv ( $\geq 25\%$  v dvodimenzionalno merjeni velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, za 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (TPF/RT). Bolniki v primerjalnem kraku so prejeli cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> in nato 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan 5 dni. Ta shema je bila uporabljena na tri tedne 4 cikle v primeru, da je bil po 2 ciklih opažen vsaj majhen odziv ( $\geq 25\%$  v dvodimenzionalno merjeni velikosti tumorja). Na koncu kemoterapije (z najkrajšim presledkom 4 tedne in najdaljšim presledkom 7 tednov) so bolniki, katerih bolezen ni napredovala, za 7 tednov prejeli radioterapijo (RT) v skladu s smernicami ustanove (PF/RT). Lokoregionalna radioterapija je bila uporabljena ali s konvencionalno frakcijo (1,8–2,0 Gy enkrat na dan 5 dni na teden do celotnega odmerka 66–70 Gy) ali s pospešenimi/hiperfrakcioniranimi shemami radioterapije (dvakrat na dan z najmanjšim presledkom 6 ur, 5 dni na teden). Za pospešene sheme je bil priporočen odmerek skupaj 70 Gy in za hiperfrakcionirane sheme 74 Gy. Kirurška resekcija je bila dovoljena po kemoterapiji, pred ali po radioterapiji. Bolnice v kraku TPF so dobile antibiotično profilakso s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvakrat na dan 10 dni z začetkom 5. dan vsakega ciklusa ali ekvivalentno. Primarni opazovani dogodek v tej študiji, preživetje brez napredovanja (PBN), je bilo v kraku TPF značilno daljše kot v kraku PF,  $p = 0,0042$  (mediano PBN: 11,4 v primerjavi z 8,3 meseca); v celoti je bil mediani čas spremljanja 33,7 meseca. V kraku TPF je bilo tudi mediano celotno preživetje značilno daljše kot v kraku PF (mediano CP: 18,6 v primerjavi s 14,5 meseca), tveganje umrljivosti pa se je zmanjšalo za 28 %,  $p = 0,0128$ ). Rezultati glede učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici:

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

<b>Opazovani dogodek</b>	<b>Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177</b>	<b>Cis+5-FU n = 181</b>
Mediano preživetje brez napredovanja (meseci) (95 % IZ)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Korigirano razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,70 (0,55–0,89)	
*Vrednost p	0,0042	
Mediano preživetje (meseci) (95 % IZ)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,72 (0,56–0,93)	
**Vrednost p	0,0128	
Najboljši celotni odziv na kemoterapijo (%) (95 % IZ)	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
***Vrednost p	0,006	
Najboljši celotni odziv na raziskovano zdravljenje [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95 % IZ)	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
***Vrednost p	0,006	
Mediano trajanje odziva na kemoterapijo ± radioterapijo (meseci) (95 % IZ)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,72 (0,52–0,99)	
**Vrednost p	0,0457	

Razmerje ogroženost manj kot 1 je v korist kombinacije docetaksel + cisplatin + 5-FU

\*Coxov model (z upoštevanjem mesta primarnega tumorja, kliničnega stadija T in N ter stanja zmogljivosti po SZO

\*\*\*log-rang-test

\*\*\* hi-kvadrat test

#### *Parametri kakovosti življenja*

Med bolniki, zdravljenimi s TPF, je bilo značilno manj poslabšanj celotnega zdravstvenega rezultata (*Global health score*) kot med bolniki, zdravljenimi s PF ( $p = 0,01$ , z uporabo lestvice QLQ-C30 EORTC).

#### *Parametri klinične koristi*

Na lestvici stanja zmogljivosti je bil rezultat podlestvic za glavo in vrat (PSS-HN), namenjenih merjenju razumljivosti govora, zmožnosti uživanja hrane v javnosti in normalnosti prehrane, značilno v korist TPF v primerjavi s PF.

Mediani čas do prvega poslabšanja stanja zmogljivosti po SZO je bil v kraku TPF značilno daljši kot v kraku PF. Šeštevek intenzivnosti bolečin se je med zdravljenjem izboljšal v obeh skupinah, kar kaže na ustrezno obvladovanje bolečin.

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

Varnost in učinkovitost docetaksela za indukcijsko zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom glave in vratu (SCCHN) so ocenili v randomiziranem, multicentričnem odprtem preskušanju III. faze (TAX324). V tej študiji so 501 bolnika z lokalno napredovalim SCCHN in stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po SZO randomizirali v enega od dveh krakov. Populacija v študiji je zajela bolnike s tehnično neresektabilno boleznijo, bolnike z majhno verjetnostjo kirurške ozdravitve in bolnike, pri katerih je bil cilj ohranitev organa. Ocena učinkovitosti in varnosti je vključevala samo opazovane dogodke preživetja in ni zajemala uspeha ohranitve organa. Bolniki v kraku z docetakselom so prejeli docetaksel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  v intravenski infuziji 1. dan, nato cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 4. dneva. Cikluse so ponavljali na 3 tedne (3 cikluse). Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo (CRT) po protokolu (TPF/CRT). Bolniki v kraku s primerjalnim zdravlilom so prejeli cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni do 3-urni intravenski infuziji 1. dan in nato stalno intravensko infuzijo 5-fluorouracila (F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od 1. do 5. dneva. Cikluse so ponavljali na 3 tedne (3 cikluse). Vsi bolniki, ki niso imeli napredujoče bolezni, so dobili kemoradioterapijo po protokolu (PF/CRT). Bolniki v obeh terapevtskih krakih so po indukcijski kemoterapiji prejeli 7 tednov kemoradioterapije z najmanj 3-tedenskim presledkom in ne pozneje kot 8 tednov po začetku zadnjega ciklusa (od 22. do 56. dneva zadnjega ciklusa). Med radioterapijo je bil karboplatin (AUC 1,5) uporabljen vsak teden v enourni intravenski infuziji do največ 7 odmerkov. Obsevanje je bilo izvedeno z megavoltno opremo in frakcioniranjem enkrat na dan (2 Gy na dan, 5 dni na teden, 7 tednov, do celotnega odmerka 70–72 Gy). Kirurški poseg na primarnem mestu bolezni in/ali vratu je prišel v poštev kadarkoli po dokončanju kemoradioterapije. Vsi bolniki v kraku z docetakselom so v študiji profilaktično prejeli antibiotike. Primarni opazovani dogodek v tej študiji, celotno preživetje (CP), je bilo pri shemi, ki je vključevala docetaksel, značilno daljše (test log-rang,  $p = 0,0058$ ) kot pri PF (mediano CP: 70,6 v primerjavi s 30,1 meseca). Tveganje umrljivosti se je zmanjšalo za 30 % v primerjavi s PF (razmerje ogroženosti = 0,70, 95 % interval zaupanja (IZ) = 0,54 do 0,90); v celoti je bil mediani čas spremljanja 41,9 meseca. Sekundarni opazovani dogodek, preživetje brez napredovanja, je pokazal 29 % manjše tveganje napredovanja ali smrti in 22 mesecev izboljšanja v medianem preživetju brez napredovanja (35,5 meseca pri TPF in 13,1 pri PF). To je bilo tudi statistično značilno z razmerjem ogroženosti 0,71, 95 % IZ: 0,56–0,90, test log-rang  $p = 0,004$ . Rezultati glede učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici:

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

Opazovani dogodek	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 225	Cis + 5-FU n = 246
Mediano celotno preživetje (mesece) (95 % IZ)	70,6 (49,0-np)	30,1 (20,9–51,5)

Razmerje ogroženosti (95 % IZ) *Vrednost p	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Mediano PBN (mesece) (95 % IZ)	35,5 (19,3–np)	13,1 (10,6–20,2)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) **Vrednost p	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Najboljši celotni odziv (PO+DO) na kemoterapijo (%) (95 % IZ) ***Vrednost p	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
Najboljši celotni odziv (popolni odziv + delni odziv) na raziskovano zdravljenje [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95 % IZ) ***Vrednost p	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
	0,209	

Razmerje ogroženost manj kot 1 je v korist kombinacije docetaksel + cisplatin + fluorouracil

\*nekorigirani test log-rang

\*\*nekorigirani test log-rang, nekorigiran za mnogotere primerjave

\*\*\*test hi-kvadrat, nekorigiran za mnogotere primerjave

np – ne pride v poštev

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko docetaksela so ocenili pri onkoloških bolnikih po uporabi 20–115 mg/m<sup>2</sup> v študijah I. faze. Kinetični profil docetaksela ni odvisen od odmerka in se sklada s trirazdelčnim farmakokinetičnim modelom, pri čemer je razpolovni čas faze  $\alpha$  4 minute,  $\beta$  36 minut in  $\gamma$  11,1 ure. Pozna faza je deloma posledica razmeroma počasnega prehajanja docetaksela iz perifernega razdelka. Po uporabi odmerka 100 mg/m<sup>2</sup> v enurni infuziji je bila povprečna največja koncentracija v plazmi 3,7  $\mu$ g/ml, ustrežna AUC pa 4,6 h. $\mu$ g/ml. Povprečni celotni telesni očistek je bil 21 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 113 l. Interindividualno variiranje celotnega telesnega očistka je bilo približno 50 %. Več kot 95 % docetaksela je vezanega na beljakovine v plazmi.

Pri treh onkoloških bolnikih so naredili študijo s <sup>14</sup>C-docetakselom. Docetaksel se je po oksidacijski presnovi terc-butilestrske skupine s posredovanjem citokroma P450 v sedmih dneh izločil v urinu in blatu. V urinu se je izločilo približno 6 % aplicirane radioaktivnosti, v blatu pa približno 75 %. 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.

Populacijsko farmakokinetiko docetaksela so analizirali 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 nakazovali blago do zmerno okvaro jetrne funkcije (ALT, AST  $\geq$  1,5-kratna ZNM hkrati z alkalno fosfatazo  $\geq$  2,5-kratno ZNM), se je celotni očistek v povprečju zmanjšal za 27 % (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z blagim do zmernim zastajanjem tekočine se očistek docetaksela ni spremenil; za bolnike s hudim zastajanjem tekočine podatkov ni.

V kombinaciji uporabljeni docetaksel ne vpliva ne na očistek doksorubicina ne na koncentracijo doksorubicinola (presnovka doksorubicina) v plazmi. Sočasna uporaba docetaksela, doksorubicina in ciklofosfamida ni vplivala na njihovo farmakokinetiko.

Študija I. faze za oceno učinka kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela in obratno 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. Farmakokinetične značilnosti cisplatina, uporabljenega kmalu po infuziji docetaksela, so podobne kot po uporabi samega cisplatina.

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

Vpliv prednizona na farmakokinetiko docetaksela, uporabljenega s standardno premedikacijo z deksametazonom, so raziskali pri 42 bolnikih. Vpliva prednizona na farmakokinetiko docetaksela niso opazili.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeni potencial docetaksela ni raziskan.

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

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Viala s koncentratom:

brezvodna citronska kislina,  
brezvodni etanol  
polisorbat 80

#### Viala z vehiklom:

brezvodni etanol  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok uporabnosti

*Viale Docetaksel Actavis, kot so pakirane za prodajo:* 24 mesecev pri shranjevanju do 25 °C

- Osnovna raztopina: Osnovna raztopina vsebuje 10 mg docetaksela/ml in jo je treba uporabiti takoj po pripravi. Vendar je dokazano, da je osnovna raztopina kemično in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali na sobni temperaturi (do 25 °C). Osnovna raztopina je namenjena samo za enkratno uporabo.
- Raztopina za infundiranje: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 4 ure na temperaturi približno 25 °C in v normalnih svetlobnih pogojih ter za 4 ure na temperaturi 5 °C ± 3 °C zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljen

takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pripravljene (rekonstituirane) in razredčene zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Vsako pakiranje zdravila Docetaksel Actavis vsebuje polistirenski termoformirani podstavek z 2 vialama:

- ena viala z enkratnim odmerkom koncentrata Docetaksel Actavis
- ena viala z enkratnim odmerkom vehikla za koncentrat Docetaksel Actavis

##### Docetaksel Actavis 20 mg/0,5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, viala:

8 ml viala iz prozornega borosilikatnega stekla tipa I z brombutilnim gumijastim zamaškom in kovinsko snemno zaporko iz aluminijске pole s polipropilensko ploščico.

Viala vsebuje 0,5 ml raztopine docetaksela (v koncentraciji 40 mg/ml) v brezvodni citronski kislini, polisorbatu 80 in absolutnem etanolu (polnilni volumen: 25,2 mg/0,63 ml).

*Viala z vehiklom:* 8 ml viala iz prozornega borosilikatnega stekla tipa I z brombutilnim gumijastim zamaškom in kovinsko snemno zaporko iz aluminijске pole s polipropilensko ploščico.

Viala z vehiklom vsebuje 1,5 ml 9,53 % (m/m) raztopine absolutnega etanola v vodi za injekcije (polnilni volumen: 2,0 ml). Dodatek celotne vsebine viala z vehiklom vsebini viala koncentrata za raztopino za infundiranje zdravila Docetaksel Actavis 20 mg/0,5 ml zagotavlja koncentracijo 10 mg/ml docetaksela v osnovni raztopini.

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

Zdravilo Docetaksel Actavis je antineoplastično zdravilo. Tako kot pri ravnanju z drugimi potencialno toksičnimi spojinami je tudi med ravnanjem in pripravo raztopin zdravila Docetaksel Actavis potrebna previdnost. Priporočljiva je uporaba rokavic. Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaksel Actavis v stik s kožo, jo je treba takoj in temeljito umiti z milom in vodo. Če pride koncentrat, osnovna raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Docetaksel Actavis v stik s sluznico, jo je treba takoj in temeljito umiti z vodo.

##### Polnilni volumen

##### 20 mg/0,5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, viala

Ta polnilni volumen 25,2 mg/0,63 ml je bil določen med razvojem zdravila Docetaksel Actavis za nadomestitev izgube tekočine, do katere pride med pripravo osnovne mešanice zaradi penjenja, adhezije na stene viala in "mrtvega volumna". Po razredčenju s celotno vsebino spremljajoče viala vehikla za zdravilo Docetaksel Actavis to prepolnjenje zagotavlja, da je mogoče izvleči najmanj 2 ml osnovne raztopine z 10 mg/ml docetaksela, kar ustreza označeni količini 20 mg/0,5 ml na vialo.

##### Priprava za intravensko aplikacijo

##### a) Priprava osnovne raztopine zdravila Docetaksel Actavis (10 mg docetaksela/ml)

Če so viala shranjene v hladilniku, pustite potrebno število škatel zdravila Docetaksel Actavis 5 minut stati na sobni temperaturi.

Uporabite brizgo z nameščeno iglo in aseptično izvlecite celotno količino vehikla za zdravilo Docetaksel Actavis iz viala tako, da vialo delno obrnete.



Vbrizgajte celotno vsebino brizge v ustrezno vialo zdravila Docetaxsel Actavis.

Odstranite brizgo in iglo ter mešanico ročno premešajte tako, da ponavlja obračate vsaj 120 sekund. Ne pretresajte.

Viala z osnovno mešanico naj 3 minute stoji na sobni temperaturi. Nato preverite, ali je raztopina homogena in bistra (zaradi polisorbata 80, ki je v pripravku, je penjenje tudi še po 3 minutah normalno).

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

#### b) Priprava raztopine za infundiranje

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

Potrebno količino osnovne raztopine vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico, v kateri je 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida.

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

Infuzijsko vrečko ali steklenico ročno premešajte z nagibanjem sem in tja. Raztopino za infundiranje zdravila Docetaxsel Actavis je treba uporabiti v 4 urah. Dati jo je treba aseptično v 1-urni infuziji, na sobni temperaturi in v normalnih svetlobnih pogojih.

Tako kot vse izdelke za parenteralno uporabo je treba tudi osnovno raztopino in raztopino za infundiranje zdravila Docetaxsel Actavis pred uporabo pregledati; če raztopina vsebuje precipitat, jo je treba zavreči.

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Islandija

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

5363-I-1527/10

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

6.8.2010

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

12.4.2010

