

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela (u obliku bezvodnog docetaksela).

Jedna bočica s 1 ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 395 mg etanola, bezvodnog.

Jedna bočica od 1 ml koncentrata sadržava 395 mg etanola, bezvodnog.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Docetaxel Mylan u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom indiciran je za adjuvantno liječenje bolesnika s:

- operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima
- operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima.

U bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, adjuvantno liječenje treba ograničiti samo na bolesnike koji su prikladni za primanje kemoterapije prema međunarodno utvrđenim kriterijima za primarnu terapiju ranog karcinoma dojke (vidjeti dio 5.1).

Docetaxel Mylan u kombinaciji s doksorubicinom indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke koji nisu ranije liječeni citostaticima za tu bolest.

Docetaxel Mylan kao monoterapija indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije drugim citostaticima. Prethodna kemoterapija morala je uključivati antraciklin ili alkilirajućí agens.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s trastuzumabom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i prekomjerno izraženim HER2, koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s kapecitabinom indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije s drugim citostaticima. Prethodna terapija morala je uključivati antraciklin.

Karcinom nemalih stanica pluća

Docetaxel Mylan je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom nemalih stanica pluća nakon neuspjeha prethodne kemoterapije.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom nemalih stanica pluća, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest.

Karcinom prostate

Docetaxel Mylan u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate refraktornim na hormonsko liječenje.

Adenokarcinom želuca

Docetaxel Mylan u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Karcinom glave i vrata

Docetaxel Mylan u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata.

4.2 Doziranje i način primjene

Docetaxel se može primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije i to isključivo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu antitumorske kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Preporučena doza

Kod karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata kao premedikacija primjenjuju se oralni kortikosteroidi poput deksametazona, u dozi od 16 mg/dan tijekom 3 dana (primjerice, 8 mg dvaput dnevno), pri čemu premedikaciju treba početi jedan dan prije primjene docetaksela, ako to nije kontraindicirano (vidjeti dio 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti G-CSF.

Za karcinom prostate, uz terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije sadržava oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Docetaxel se primjenjuje u obliku jednosatne infuzije svaka tri tjedna.

Karcinom dojke

Za adjuvantno liječenje operabilnog karcinoma dojke s pozitivnim i negativnim limfnim čvorovima, preporučena doza docetaksela od 75 mg/m² primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa (TAC protokol; vidjeti također 'Prilagodba doze tijekom liječenja').

Za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke preporučena doza docetaksela u monoterapiji iznosi 100 mg/m². U prvoj liniji liječenja docetaxel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m²).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m² svaka 3 tjedna, dok se trastuzumab primjenjuje svaki tjedan. U pivotalnoj kliničkoj studiji inicijalna infuzija docetaksela započela se primjenjivati dan nakon prve doze trastuzumaba. Sljedeće doze docetaksela primjenjivale

su se odmah nakon završetka infuzije trastuzumaba, ako se prethodna doza trastuzumaba dobro podnosila. O dozi i primjeni trastuzumaba, pogledati sažetak opisa svojstva lijeka za trastuzumab.

U kombinaciji s kapecitabinom, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m² dvaput dnevno (unutar pola sata nakon obroka) u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Za izračunavanje doze kapecitabina prema površini tijela, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Karcinom nemalih stanica pluća

Za bolesnike koji nisu prethodno primali kemoterapiju za karcinom nemalih stanica pluća preporučeni režim doziranja iznosi 75 mg/m² docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m² u monoterapiji.

Karcinom prostate

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m². Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Adenokarcinom želuca

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatine u trajanju od 1 do 3 sata (oboje samo na dan 1), a nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana 24-satna infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m² po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna. Za primjenu cisplatina bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani. Profilaktički treba primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti (vidjeti također 'Prilagodba doze tijekom liječenja').

Karcinom glave i vrata

Bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani (prije i poslije primjene cisplatina). Profilaktički se može primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti. U ispitivanjima TAX 323 i TAX 324, svi bolesnici u skupinama koje su primile docetaksel, profilaktički su primali i antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi radioterapija (TAX 323)
Za indukcijsko liječenje neoperabilnog, lokalno uznapredovalog karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m² cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m² po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 4 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici se moraju liječiti radioterapijom.
- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)
Za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, male vjerojatnosti kirurške izlječivosti, a s ciljem očuvanja organa) karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN), preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m² i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m²/dan od prvog do četvrtog dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 3 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici se moraju liječiti kemoradioterapijom.

Za izmjene u doziranju cisplatina i 5-fluorouracila vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Općenito

Docetaksel treba primjenjivati kad je broj neutrofila ≥ 1500 stanica/mm³.

Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m² na 75 mg/m² i/ili sa 75 mg/m² na 60 mg/m². Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m² i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke

U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC) kao adjuvantnu terapiju u liječenju karcinoma dojke, treba razmotriti primarnu profilaksu s G-CSF. Bolesnicima u kojih se pojavi febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sljedećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m² (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m².

Kombinacija s cisplatinom

Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m² primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm³, u bolesnika koji su imali febrilnu neutropeniju ili u bolesnika s ozbiljnim nehematološkim toksičnim učincima, doza docetaksela u sljedećim ciklusima mora se smanjiti na 65 mg/m². Za prilagodbu doze cisplatina vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s kapecitabinom

- Za prilagodbu doziranja kapecitabina pogledati sažetak opisa svojstava tog lijeka.
- Bolesnicima u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 2, a prisutna je i u vrijeme sljedećeg ciklusa liječenja kombinacijom docetaksel/kapecitabin, treba odgoditi sljedeći ciklus dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0-1, a nakon toga nastaviti sa 100% originalne doze.
- Bolesnicima u kojih se drugi put pojavila toksičnost stupnja 2, ili u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 3, u bilo koje vrijeme liječenja, treba odgoditi terapiju sve dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0-1, a nakon toga nastaviti liječenje docetakselom 55 mg/m²,
- Za svaku sljedeću pojavu toksičnosti, ili bilo koju pojavu toksičnosti stupnja 4, potrebno je prekinuti terapiju docetakselom.

Za modifikaciju doze trastuzumaba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Kombinacija s cisplatinom i 5-fluoruracilom

Ako se unatoč primjeni G-CSF pojave epizode febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m². U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm³, a broj trombocita na > 100.000 stanica/mm³. Liječenje se mora prekinuti ako toksičnost potraje (vidjeti dio 4.4).

Preporučene modifikacije doziranja u slučajevima toksičnosti u bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom (5-FU):

Toksičnost	Prilagodba doze
Proljev stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: zatim smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Proljev stupnja 4	Prva epizoda: smanjiti doze docetaksela i 5-FU za 20 % Druga epizoda: prekinuti liječenje
Stomatitis/mukozitis stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Treća epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Stomatitis/mukozitis stupnja 4	Prva epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Druga epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%

Za prilagodbu doza cisplatine i 5-fluorouracila vidjeti sažetak opisa svojstava tih lijekova.

U pivotalnim SCCHN ispitivanjima bolesnicima kod kojih se javila komplicirana neutropenija (uključujući produljenu neutropeniju, febrilnu neutropeniju ili infekciju), preporučeno je primijeniti G-CSF u svim sljedećim ciklusima (npr. dani 6-15), kako bi se osigurala profilaktička zaštita.

Posebne populacije:

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Prema farmakokinetičkim podacima za monoterapiju docetakselom u dozi od 100 mg/m², za bolesnike koji imaju povišene vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) više od 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) i alkalne fosfataze više od 2,5 puta od GGN, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² (vidjeti dio 4.4. i 5.2). Za bolesnike s vrijednostima serumskog bilirubina većim od GGN i/ili vrijednostima ALT i AST više od 3,5 većim puta od GGN te alkalnom fosfatazom više od 6 puta većom od GGN, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje bolesnika s adenokarcinomom želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST više od 1,5 puta većim od GGN te alkalnom fosfatazom više od 2,5 puta većom od GGN i bilirubinom više od 1 puta većim od GGN; za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaksela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s narušenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka docetaksela u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.

Nema relevantne primjene lijeka docetaksela u pedijatrijskoj populaciji za indikacije karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma prostate, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III.

Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nema posebnih uputa za primjenu u starijih osoba. U kombinaciji s kapecitabinom bolesnicima od 60 godina i starijima preporučuje se smanjiti početnu dozu kapecitabina na 75% (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s početnom vrijednošću neutrofila < 1500 stanica/mm³.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjima jetre, jer o tome ne postoje dostupni podaci (vidjeti dio 4.2. i 4.4).

Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, potrebno je uzeti u obzir i kontraindikacije tih drugih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za karcinome dojke i karcinome nemalih stanica pluća premedikacija se sastoji od oralnog kortikosteroida, poput 16 mg deksametazona dnevno (primjerice, 8 mg dvaput dnevno) tijekom tri dana s početkom primjene jedan dan prije primjene docetaksela, osim u slučaju kad je to kontraindicirano. To može smanjiti incidenciju i jačinu zadržavanja tekućine kao i težinu reakcija preosjetljivosti. Za karcinom prostate premedikacija se provodi s peroralnim deksametazonom od 8 mg, 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.2).

Hematologija

Neutropenija je najčešća nuspojava docetaksela. Najniža razina neutrofila pojavljuje se s medijanom od 7 dana, iako taj interval može biti kraći u bolesnika koji su ranije primali vrlo visoke terapijske doze. Potrebna je učestala kontrola kompletne krvne slike u svih bolesnika koji primaju docetaksel. Bolesnici se mogu ponovno liječiti docetakselom kad se broj neutrofila oporavi na razinu ≥ 1500 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm³ u trajanju od sedam dana ili dulje) za vrijeme liječenja docetakselom, preporuča se smanjenje doze u sljedećim ciklusima liječenja ili primjena odgovarajućih simptomatskih mjera (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javljale su se s manjom učestalošću kad su bolesnici profilaktički primali G-CSF. Bolesnici liječeni s TCF moraju profilaktički primiti G-CSF da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TCF moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija rjeđe su zabilježene ako su bolesnici dobivali primarnu G-CSF profilaksu. U bolesnika liječenih s TAC adjuvantnom terapijom treba razmotriti primjenu primarne G-CSF profilakse da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TAC moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Reakcije preosjetljivosti

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog reakcija preosjetljivosti, pogotovo tijekom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta nakon početka primjene infuzije docetaksela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Ako se reakcije preosjetljivosti pojave u obliku blažih simptoma, poput crvenila praćenog osjećajem vrućine ili lokalnih reakcija na koži, to ne zahtijeva prekid terapije. Međutim, kod pojave teških reakcija poput teške hipotenzije, bronhospazma ili generaliziranog osipa/eritema potrebno je odmah prekinuti primjenu docetaksela i primijeniti odgovarajuće liječenje. Bolesnici u kojih su se razvile teške reakcije preosjetljivosti ne smiju se ponovo liječiti docetakselom.

Kožne reakcije

Primijećen je lokalizirani eritem na koži ekstremiteta (na dlanovima i tabanima) s edemom popraćenim deskvamacijom. Zabilježeni su teški simptomi kao što su erupcije praćene deskvamacijom koji su uzrokovali prekid ili prestanak terapije docetakselom (vidjeti dio 4.2).

Retencija tekućine

Bolesnike s teškom retencijom tekućine, poput pleuralnog i perikardijalnog izljeva te ascitesa, treba pažljivo nadzirati.

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distress sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodom. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju prijavljeni su slučajevi radijacijskog pneumonitisa. Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći plućni simptomi, bolesnike treba pažljivo nadzirati, odmah provesti pretrage i odgovarajuće liječiti. Preporučuje se privremeni prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rano uvođenje mjera suportivne skrbi može pridonijeti poboljšanju bolesnikova stanja. Mora se pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja docetakselom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika koji su primali docetaksel u dozi od 100 mg/m² kao jedinu terapiju te imali vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) u serumu više od 1,5 puta veće od GGN, te serumsku alkalnu fosfatazu više od 2,5 puta veću od GGN, postoji viši rizik od razvoja teških nuspojava poput toksične smrti uključujući sepsu i gastrointestinalno krvarenje koje može biti fatalno, febrilne neutropenije, infekcije, trombocitopenije, stomatitisa i astenije. Stoga preporučena doza docetaksela u tih bolesnika s povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije iznosi 75 mg/m², a testove funkcije jetre treba učiniti prije početka terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s razinama serumskog bilirubina > GGN i/ili ALT i AST > 3,5 puta od GGN te serumskom alkalnom fosfatazom > 6 puta od GGN, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano.

Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje adenokarcinoma želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST > 1,5 x GGN te alkalnom fosfatazom > 2,5 x GGN i bilirubinom > 1 x GGN. Za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaksela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ne postoje dostupni podaci o liječenju docetakselom bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

Živčani sustav

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Srčana toksičnost

U bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom, posebice nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin), zabilježeno je zatajenje srca. Ono može biti umjereno do teško, a bilo je povezano sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici koji su kandidati za liječenje docetakselom u kombinaciji s trastuzumabom trebaju na početku liječenja obaviti osnovne pretrage srčane funkcije. Tijekom liječenja treba nastaviti kontrolirati srčanu funkciju (npr. svaka tri mjeseca) kako bi se lakše identificirali bolesnici u kojih se može razviti poremećaj srčane funkcije. Detaljnije informacije pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih docetakselom prijavljen je cistični edem makule. U bolesnika s oštećenjem vida treba odmah provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira cistični edem makule, potrebno je prekinuti primjenu docetaksela i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Ostalo

Tijekom liječenja, muškarci i žene trebaju primjenjivati kontracepcijska sredstva, a muškarci i još najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonaviro, sakvinavirom, telitromicinom i vorikonazolom) (vidjeti dio 4.5).

Dodatna upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

Komplicirana neutropenija

Bolesnicima u kojih se pojavila komplicirana neutropenija (produljena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) treba razmotriti primjenu G-CSF i smanjenje doze (vidjeti dio 4.2.).

Gastrointestinalne reakcije

Simptomi poput rane pojave bolova u abdomenu i osjetljivosti na dodir, vrućice, proljeva s ili bez neutropenije, mogu biti rani znaci teške gastrointestinalne toksičnosti koju treba brzo procijeniti i liječiti.

Kongestivno zatajivanje srca

Tijekom liječenja i kasnijeg praćenja bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma kongestivnog srčanog zatajivanja. U bolesnika liječenih TAC režimom zbog karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, pokazalo se da je rizik od kongestivnog srčanog zatajenja veći tijekom prve godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Leukemija

U bolesnika liječenih docetakselom, doksorubicinom i ciklofosamidom (TAC) rizik od odgođene mijelodisplazije ili mijeloične leukemije zahtijeva hematološko praćenje.

Bolesnici s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu preživljenja bez znakova bolesti (DFS) i ukupnog preživljenja (OS), pozitivan omjer koristi i rizika TAC protokola u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Od 333 bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna u studiji liječenja karcinoma prostate, 209 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starijih, a 68 bolesnika bilo je starije od 75 godina. U bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna, incidencija promjena na noktima povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih u usporedbi s mlađim bolesnicima. Incidencija vrućice, proljeva, anoreksije i perifernog edema povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Od 300 bolesnika (221 bolesnik u fazi III ispitivanja i 79 bolesnika u fazi II ispitivanja) liječenih s docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluoruracilom u studiji koja je uključivala bolesnike s karcinomom želuca, njih 74 je bilo u dobi od 65 godina ili starijih, a 4 ih je bilo u dobi od 75 godina ili starijih. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je veća u starijih osoba u odnosu na mlađe. Incidencija sljedećih nuspojava (svi stupnjevi): letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika koji su imali 65 ili više godina u odnosu na mlađe bolesnike.

Starije osobe liječene sa TCF trebaju biti pod stalnim nadzorom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 50 vol% etanola (alkohol), odnosno do 0,395 g po bočici, što odgovara količini od 10 ml piva ili 4 ml vina po bočici.

Lijek može biti štetan za ljude koji pate od alkoholizma.

Gore navedeno treba uzeti u obzir kod trudnica, dojilja, djece i visoko rizičnih skupina bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Količina alkohola u ovom lijeku može oslabiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da metabolizam docetaksela može promijeniti istodobna primjena tvari koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju (i tako kompetitivno mogu inhibirati enzim) s pomoću citokroma P450-3A, kao što su ciklosporin, ketokonazol i eritromicin. Kao rezultat navedenog, potreban je oprez pri istodobnom liječenju bolesnika tim lijekovima zbog mogućnosti značajne interakcije.

U slučaju kombinacije s CYP3A4 inhibitorima, učestalost nuspojava docetaksela može se povećati, kao rezultat njegovog smanjenog metabolizma. Ako se ne može izbjeći istovremena primjena snažnog CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazola, itrakonzola, klaritromicina, indinavira, nefazodona, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina i vorikonazola), nužan je poman klinički nadzor, a može biti potrebna i prilagodba doze docetaksela za vrijeme terapije snažnim inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). U farmakokinetičkoj studiji na 7 bolesnika, istovremena primjena docetaksela sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, dovodi do značajnog pada u klirensu docetaksela za 49%.

Farmakokinetika docetaksela u prisustvu prednizona ispitivala se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate. Docetaksel se metabolizira putem CYP3A4 dok je poznato da prednizon inducira CYP3A4. Nije zabilježen statistički značajan učinak prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

Docetaksel se izrazito veže za proteine (> 95%). Iako mogućnost interakcije docetaksela s istodobnom primjenom drugih lijekova *in vivo* nije formalno ispitana, *in vitro* interakcije s tvarima koje se čvrsto vezuju za proteine, poput eritromicina, difenhidramina, propranolola, propafenona, fenitoina, salicilata, sulfametoksazola i natrijevog valproata, nisu utjecale na vezanje docetaksela za proteine. Osim toga, deksametazon nije utjecao na vezanje docetaksela za proteine. Docetaksel nije utjecao na vezanje digitoksina.

Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku. Ograničeni podaci iz jedine nekontrolirane studije ukazivali su na interakciju između docetaksela i karboplatina. Kada se primjenjivao zajedno s docetakselom, klirens karboplatina bio je oko 50% veći u odnosu na vrijednosti koje su ranije zabilježene u monoterapiji karboplatinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i štakora, kao i smanjenje plodnosti u štakora. Kao i drugi citostatici, docetaksel može oštetiti fetus kada se daje trudnicama. Docetaksel se, stoga, ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije striktno indicirano.

Žene u reproduktivnoj dobi koje primaju docetaksel treba savjetovati da ne planiraju trudnoću te da odmah obavijeste svog liječnika ako zatrudne.

Dojenje

Docetaksel je lipofilna tvar, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko.

Sukladno navedenom, zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, za vrijeme liječenja docetakselom dojenje se mora prekinuti.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Plodnost

Neklinička ispitivanja pokazuju da docetaksel ima genotoksične učinke i da može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

Stoga se, muškarcima liječenim docetakselom, savjetuje da ne začinju dijete do 6 mjeseci nakon završetka liječenja i da potraže savjet o konzervaciji sperme prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene lijeka za sve indikacije

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom docetaksela zabilježene su u:

- 1312 bolesnika koji su primali 100 mg/m² i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m² docetaksela kao monoterapiju,
- 258 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom,
- 406 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom,
- 92 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom,
- 255 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s kapecitabinom,
- 332 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 1276 bolesnika (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805 studiji) koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 300 bolesnika s adenokarcinomom želuca (221 bolesnik u fazi III studije i 79 bolesnika u fazi II) koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 174 i 251 bolesnika s karcinomom glave i vrata koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem).

Ove su reakcije opisane prema kriterijima «NCI Common Toxicity Criteria» (stupanj 3 = G 3, stupanj 3-4 = G 3/4, stupanj 4 = G 4) i pojmovima COSTART i MedDRA. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće prijavljene nuspojave samog docetaksela su: neutropenija (koja je bila reverzibilna i nije bila kumulativna; medijan javljanja najnižih vrijednosti je bio 7 dana, a medijan trajanja teške neutropenije (< 500 stanica/mm³) je bio 7 dana), anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, proljev i astenija. Težina nuspojava docetaksela može se povećati kada se docetaksel daje u kombinaciji s drugim citostaticima.

Za kombinaciju s trastuzumabom prikazane su nuspojave (svi stupnjevi) zabilježene u $\geq 10\%$ bolesnika. Zabilježena je povećana incidencija ozbiljnih štetnih događaja (40% prema 31%) i štetnih događaja stupnja 4 (34% prema 23%) u kombinaciji s trastuzumabom u odnosu na monoterapiju docetakselom.

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) povezane s kombiniranim liječenjem s kapecitabinom zabilježene su u ispitivanju faze III u bolesnika s karcinomom dojke nakon neuspješnog liječenja antraciklinima (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin).

Kod primjene docetaksela često su primijećene sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti općenito su se javile unutar nekoliko minuta nakon početka infuzije docetaksela i uglavnom su bile blage do umjerene. Najčešće zabilježeni simptomi bili su crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip sa/bez svrbeža, stezanje u prsima, bol u leđima, dispneja, vrućica ili zimica. Teške reakcije karakterizirali su hipotenzija i/ili bronhospazam ili generalizirani osip/eritem (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji živčanog sustava

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Blagi do umjereni neurosenzorni znaci karakterizirani su parestezijom, dizestezijom ili boli uključujući pečenje. Neuromotorički događaji uglavnom su karakterizirani slabošću.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Zabilježene su reverzibilne kožne reakcije koje su općenito bile blage ili umjerene. Reakcije je karakterizirala pojava osipa, uključujući lokalizirane erupcije, najčešće na stopalima i šakama (uključujući teški sindrom šaka/stopalo), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, a često su bile povezane sa svrbežom. Erupcije su se općenito pojavile unutar tjedan dana nakon infuzije docetaksela. Rjeđe su zabilježeni teški simptomi poput erupcija praćenih deskvamacijom što je rijetko dovelo do prekida ili prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Teške promjene na noktima karakterizirali su hipo- ili hiperpigmentacija ponekad praćene boli i oniholizom.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene infuzije općenito su bile blage i sastojale su se od hiperpigmentacije, upale, crvenila ili suhoće kože, flebitisa ili ekstraplacije te otoka vene. Retencija tekućine uključuje pojave kao periferni edem i rjeđe pleuralni izljev, perikardijalni izljev, ascites te povećanje tjelesne težine. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može postati generalizirani s povećanjem težine za 3 kg ili više. Retencija tekućine kumulativna je po incidenciji i težini (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%; uključujući sepsu i pneumoniju, fatalno u 1,7% slučajeva)	infekcije udružene s G4 neutropenijom (G3/4: 4,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 76,4%); anemija (G3/4: 8,9%); febrilna neutropenija	trombocitopenija (G4: 0,2%)	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 5,3%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G 3: 4,1%); periferna motorna neuropatija (G 3/4: 4%); disgeuzija (teška: 0,07%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija; hipertenzija; krvarenje	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	dispneja (teška: 2,7%)		
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis (G3/4: 5,3%); proljev (G 3/4: 4%); mučnina (G 3/4: 4%); povraćanje (G 3/4: 3%)	konstipacija (teška: 0,2%); abdominalna bol (teška: 1%); gastrointestinalno krvarenje (teško 0,3%)	ezofagitis (težak: 0,4%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožna reakcija (G 3/4: 5,9%); poremećaji noktiju (teški: 2,6%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 1,4%)	artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	retencija tekućine (teška: 6,5%); astenija (teška: 11,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije; bol u prsima nekardiološke etiologije (teška: 0,4%)	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (<4%); G3/4 povećanje AST (< 3%); G3/4 povećanje ALT (< 2%)	

Opis odabranih nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u monoterapiji

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: epizode krvarenja povezane s trombocitopenijom stupnja 3/4.

Poremećaji živčanog sustava

Podaci o reverzibilnosti dostupni su među 35,3% bolesnika u kojih se razvila neurotoksičnost nakon liječenja docetakselom 100 mg/m² u monoterapiji. Događaji su se spontano povukli unutar 3 mjeseca.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: jedan slučaj ireverzibilne alopecije na kraju ispitivanja. 73% kožnih reakcija bilo je reverzibilno unutar 21 dana.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Medijan kumulativne doze do prekida liječenja bio je veći od 1000 mg/m², a medijan vremena do reverzibilnosti retencije tekućine bilo je 16,4 tjedana (u rasponu od 0 do 42 tjedna). Pojava umjerene i teške retencije je odgođena (medijan kumulativne doze: 818,9 mg/m²) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m²); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za docetaksel 75 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 54,2%); anemija (G3/4: 10,8%); trombocitopenija (G4: 1,7 %)	febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,8%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 2,5%)
Srčani poremećaji		aritmija (ne teška)
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 3,3%); stomatitis (G3/4: 1,7%); povraćanje (G3/4: 0,8%); proljevanje (G3/4: 1,7%)	konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožna reakcija (G3/4: 0,8%)	poremećaji noktiju (teški: 0,8%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 12,4%); retencija tekućine (teška: 0,8%); bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (< 2%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 7,8%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 91,7%); anemija (G3/4: 9,4%); febrilna neutropenija; trombocitopenija (G4: 0,8%)		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3: 0,4%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Srčani poremećaji		zatajivanje srca; aritmija (ne teška)	
Krvožilni poremećaji			hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5%); stomatitis (G3/4: 7,8%); proljevanje (G3/4: 6,2%); povraćanje (G3/4: 5%); konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (teški: 0,4%); kožna reakcija (ne teška)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 8,1%); retencija tekućine (teška: 1,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<2,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (<2,5%)	G3/4 AST povišen (<1%) G3/4 ALT povišen (<1%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 5,7%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 51,5%); anemija (G3/4: 6,9%); trombocitopenija (G4: 0,5%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 2,5%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 3,7%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 2%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajivanje srca

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Krvožilni poremećaji		hipotenzija (G3/4: 0,7%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 9,6%); povraćanje (G3/4: 7,6%); proljev (G3/4: 6,4%); stomatitis (G3/4: 2%)	konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (teški: 0,7%) kožna reakcija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 0,5%)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 9,9%) retencija tekućine (teška: 0,7%) vrućica (G3/4: 1,2%)	reakcije na mjestu primjene infuzije; bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (2,1%); G3/4 ALT povišen (1,3%)	G3/4 AST povišen (0,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (0,3%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); febrilna neutropenija (uključujući neutropeniju povezanu s vrućicom i primjenom antibiotika) ili neutropenijska sepsa	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	parestezija; glavobolja; disgeuzija; hipoestezija	
Poremećaji oka	pojačano suzenje; konjunktivitis	
Srčani poremećaji		zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji	limfedem	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa; bol u ždrijelu i grkljanu; nazofaringitis, dispneja; kašalj; rinoreja	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina; proljev; povraćanje; konstipacija; stomatitis; dispepsija; abdominalna bol	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija;eritem; osip; poremećaji noktiju	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija; artralgijska bol u udovima; bol u kostima; bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija; periferni edem; pireksija; umor; upala sluznice; bol; bolest slična gripi; bol u prsima; zimica	letargija
Pretrage	porast tjelesne težine	

Opis odabranih nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

Srčani poremećaji

Simptomatsko zatajivanje srca zabilježeno je u 2,2% bolesnika koji su primili docetaksel i trastuzumab u usporedbi s 0% bolesnika koji su primili docetaksel kao monoterapiju. U skupini koja je primala docetaksel i trastuzumab 64% bolesnika prethodno je primalo antraciklin kao adjuvantno liječenje, dok je u skupini koja je primala samo docetaksel takvih bolesnika bilo 55%.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: Hematološka toksičnost bila je povećana u bolesnika koji su primali trastuzumab i docetaksel u usporedbi s bolesnicima koji su primali docetaksel u monoterapiji (32% neutropenija stupnja 3/4 u odnosu na 22%, prema kriterijima NCI-CTC). Treba uzeti u obzir da su ti podaci vjerojatno podcijenjeni jer je poznato da monoterapija docetakselom u dozi od 100 mg/m² uzrokuje neutropeniju u 97% bolesnika, u 76% stupnja 4, baziranu na najnižim vrijednostima broja krvnih stanica. Incidencija febrilne neutropenije/neutropenijske sepse također je bila povećana u bolesnika koji su liječeni Herceptinom i docetakselom (23% u odnosu na 17% bolesnika koji su liječeni samo docetakselom).

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s kapecitabinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije		oralna kandidijaza (G3/4: <1%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 63%); anemija (G3/4: 10%)	trombocitopenija (G3/4: 3%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 1%) smanjen apetit	dehidracija (G3/4: 2%)
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (G3/4: <1%); parestezija (G3/4: <1%)	omaglica; glavobolja (G3/4: <1%); periferna neuropatija
Poremećaji oka	pojačano suzenje	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	bol u ždrijelu i grkljanu (G3/4: 2%)	dispneja (G3/4: 1%); kašalj (G3/4: <1%); epistaksa (G3/4: <1%)
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis (G3/4: 18%); proljev (G 3/4: 14%); mučnina (G 3/4: 6%); povraćanje (G 3/4: 4%); konstipacija (G3/4: 1%); abdominalna bol (G3/4: 2%); dispepsija	bol u gornjem abdomenu suhoća usta

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom šaka-stopalo (G 3/4: 24%); alopecija (G 3/4: 6%); poremećaji noktiju (G 3/4: 2%)	dermatitis eritematozni osip (G 3/4: <1%) promjena boje nokta; oniholiza (G 3/4: 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 2%) artralgija (G3/4: 1%)	bol u udovima (G3/4: <1%); bol u leđima (G3/4: 1%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 3%); pireksija (G3/4: 1%); umor/slabost (G3/4: 5%); periferni edem (G3/4: 1%)	letargija; bol
Pretrage		gubitak tjelesne težine; G3/4 povećanje bilirubina u krvi (9%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma prostate za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 3,3%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); anemija (G3/4: 4,9%)	trombocitopenija (G3/4: 0,6%); febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 0,6%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%); disgeuzija (G3/4: 0%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%)
Poremećaji oka		pojačano suženje (G3/4: 0,6%)
Srčani poremećaji		smanjenje funkcije lijeve srčane klijetke (G3/4: 0,3%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		epistaksa (G3/4: 0%); dispneja (G3/4: 0,6%); kašalj (G3/4: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 2,4%); proljevanje (G 3/4: 1,2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%); povraćanje (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (ne teški)	eksfolijativni osip (G 3/4: 0,3%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija (G3/4: 0,3%) mialgija (G3/4: 0,3%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima – skupni podaci

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 2,4%); neutropenijska infekcija (G3/4: 2,6%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija (G3/4: 3%); neutropenija (G3/4: 59,2%); trombocitopenija (G3/4: 1,6%); febrilna neutropenija (G3/4: NA)		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (G3/4: 0,6%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: <0,1%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%);	sinkopa (G3/4: 0%) neurotoksičnost (G3/4:0%); somnia (G3/4: 0%)
Poremećaji oka	konjunktivitis (G3/4: <0,1%)	pojačano suzenje (G3/4: <0,1%);	
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,2%);	
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem vrućine (G3/4: 0,5%)	hipotenzija (G3/4: 0%); flebitis (G3/4: 0%)	limfedem (G3/4: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		kašalj (G3/4: 0%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5,0%); stomatitis (G3/4: 6,0%); povraćanje (G3/4: 4,2%); proljevanje (G3/4: 3,4%); konstipacija (G3/4: 0,5%)	abdominalna bol (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (trajna: <3%); kožna toksičnost (G3/4: 0,6%) poremećaji noktiju (G3/4: 0,4%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 0,7%) artralgija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	amenoreja (G3/4: NA)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 10,0%); vrućica (G3/4: NA); periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Pretrage		porast tjelesne težine (G3/4: 0%); gubitak tjelesne težine (G3/4: 0,2%)	

Opis odabranih nuspojava za adjuvantno liječenje za docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava

Od 84 bolesnika s perifernom senzornom neuropatijom na kraju kemoterapije, u 10 bolesnika periferna senzorna neuropatija bila je i dalje prisutna tijekom praćenja nakon kemoterapije u kliničkoj studiji karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316).

Srčani poremećaji

U studiji TAX 316, 26 bolesnika (3,5%) u TAC skupini te 17 bolesnika (2,3%) u FAC skupini doživjelo je kongestivno zatajenje srca (CHF). Svim bolesnicima, osim po jednog bolesnika u svakoj skupini, CHF je bio dijagnosticiran nakon više od 30 dana od vremena liječenja. Dva bolesnika u TAC skupini i 4 bolesnika u FAC skupini preminula su zbog zatajenja srca.

U studiji GEICAM 9805, 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini i 3 bolesnika (0,6 %) u FAC skupini razvilo je kongestivno zatajenje srca tijekom perioda praćenja. Jedan bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U studiji TAX 316, alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika u FAC skupini.

Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 96 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U GEICAM 9805 studiji, alopecija je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 49 bolesnika (9,2%) u TAC skupini i u 35 bolesnika (6,7%) u FAC skupini. Alopecija povezana s ispitivanim lijekom počela je ili se pogoršala tijekom perioda praćenja u 42 bolesnika (7,9%) u TAC skupini i u 30 bolesnika (5,8%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U studiji TAX 316, od 202 bolesnice koje su imale amenoreju na kraju kemoterapije, amenoreja je i dalje bila prisutna u njih 121 tijekom praćenja nakon kemoterapije.

U GEICAM 9805 studiji, amenoreja je i dalje bila prisutna u periodu praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U studiji TAX 316, periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika od 119 bolesnika s perifernim edemom u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika od 23 bolesnika s perifernim edemom u FAC skupini. U GEICAM 9805 studiji limfedem je i dalje bio prisutan u 4 od 5 bolesnika u TAC skupini i u 1 od 2 bolesnika u FAC skupini na kraju kemoterapije i nije se povukao tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci). Astenija je i dalje bila prisutna u periodu praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom

Nakon 10 godina praćenja u studiji TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 4 od 744 bolesnika u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika u FAC skupini. Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika u FAC skupini.

Nakon 10 godina praćenja u GEICAM 9805 studiji, akutna leukemija pojavila se u 1 od 532 bolesnika (0,2%) u TAC skupini. U FAC skupini nije zabilježen niti jedan slučaj. Niti jednom bolesniku u obje skupine nije dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom.

Neutropenijske komplikacije

Sljedeća tablica prikazuje da je incidencija neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena u bolesnika koji su primali primarnu profilaksu s G-CSF nakon što je ona uvedena kao obavezna u TAC skupini – GEICAM studija.

Neutropenijske komplikacije u bolesnika koji su primali TAC terapiju s ili bez profilakse s G-CSF (GEICAM 9805)

	Bez primarne profilakse s G-CSF (n = 111) n (%)	Uz primarnu profilaksu s G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (stupanj 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenijska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenijska infekcija (stupanj 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tablični popis nuspojava za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji adenokarcinoma želuca

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija (G3/4: 20,9%); neutropenija (G3/4: 83,2%); trombocitopenija (G3/4: 8,8%); febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 1,7%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 8,7%)	omaglica (G3/4: 2,3%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 1,3%)
Poremećaji oka		pojačano suženje (G3/4: 0%)
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha (G3/4: 0%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje (G 3/4: 19,7%); mučnina (G 3/4: 16%); stomatitis (G3/4: 23,7%); povraćanje (G3/4: 14,3%)	konstipacija (G3/4: 1,0%); gastrointestinalna bol (G3/4: 1,0%) ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,7%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%)	osip praćen svrbežom (G3/4: 0,7%); promjene noktiju (G3/4: 0,7%); ekfolijacija kože (G3/4: 0%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 19,0%); vrućica (G3/4: 2,3%); retencija tekućine (teška/opasna po život: 1%)	

Opis odabranih nuspojava za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji adenokarcinoma želuca

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se u 17,2% odnosno 13,5% bolesnika, bez obzira na primjenu G-CSF. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa u 19,3% bolesnika (10,7% ciklusa). Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se u 12,1% odnosno 3,4% bolesnika koji su profilaktički primali G-CSF i u 15,6% i 12,9% bolesnika koji nisu profilaktički primali G-CSF (vidjeti dio 4.2).

Tablični popis nuspojava za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom za terapiju karcinoma glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 6,3%); neutropenijska infekcija		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		bol izazvana karcinomom (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 76,3%); anemija (G3/4: 9,2%); trombocitopenija (G3/4: 5,2%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija/parosmija; periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,6%)	omaglica	
Poremećaji oka		pojačano suzenje; konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha	
Srčani poremećaji		ishemija miokarda (G3/4: 1,7%)	aritmija (G3/4: 0,6%)
Krvožilni poremećaji		venski poremećaji (G3/4: 0,6%)	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 0,6%); stomatitis (G3/4: 4,0%); proljev (G 3/4: 2,9%); povraćanje (G3/4: 0,6%)	konstipacija; ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,6%); abdominalna bol; dispepsija; gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 0,9%)	osip praćen svrbežom; suhoća kože; ekfolijacija kože (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,6%)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 3,4%); pireksija (G3/4: 0,6%); retencija tekućine; edem		
Pretrage		porast tjelesne težine	

- Indukcijska kemoterapija praćena kemoradioterapijom (TAX 324)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 3,6%)	neutropenijska infekcija	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		bol izazvana karcinomom (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 83,5%); anemija (G3/4: 12,4%); trombocitopenija (G3/4: 4,0%); febrilna neutropenija		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija/parozmija (G3/4: 0,4%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%)	omaglica (G3/4: 2,0%) periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji oka		pojačano suženje	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	oštećenje sluha (G3/4: 1,2%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 2,0%)	ishemija miokarda
Krvožilni poremećaji			venski poremećaji
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 13,9%); stomatitis (G3/4: 20,7%); povraćanje (G3/4: 8,4%); proljev (G3/4: 6,8%); ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 12,0%); konstipacija (G3/4: 0,4%)	dispepsija (G3/4: 0,8%); gastrointestinalna bol (G3/4: 1,2%); gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%); osip praćen svrbežom	suhoća kože; deskvamacija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,4%)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 4,0%); pireksija (G3/4: 3,6%); retencija tekućine (G3/4: 1,2%); edem (G3/4: 1,2%)		
Pretrage	smanjenje tjelesne težine		porast tjelesne težine

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Pri primjeni docetaksela u kombinaciji s drugim citostaticima i/ili radioterapijom, zabilježeni su slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Zabilježene su supresija koštane srži i ostale hematološke nuspojave. Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), često udružena sa sepsom ili multiorganskim zatajenjem.

Poremećaji imunološkog sustava

Zabilježeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkog šoka, ponekad sa smrtnim ishodom.

Poremećaji živčanog sustava

Zabilježeni su rijetki slučajevi konvulzija ili prolaznog gubitka svijesti pri primjeni docetaksela. Te se reakcije ponekad pojavljuju tijekom infuzije lijeka.

Poremećaji oka

Vrlo su rijetko zabilježeni prolazni poremećaji vida (bljeskovi, svjetlucanja, skotomi) koji se tipično pojavljuju tijekom infuzije lijeka udruženi s reakcijama preosjetljivosti. Ti su poremećaji bili reverzibilni nakon prekida infuzije. Rijetko je zabilježena pojava suženja s/bez konjunktivitisa, poput slučajeva opstrukcije suznog kanala što rezultira prekomjernim suženjem. U bolesnika liječenih docetakselom prijavljeni su slučajevi cističnog edema makule.

Poremećaji uha i labirinta

Zabilježeni su rijetki slučajevi ototoksičnosti, oštećenja i/ili gubitka sluha.

Srčani poremećaji

Rijetko su zabilježeni slučajevi infarkta miokarda.

Krvožilni poremećaji

Rijetko su zabilježeni venski tromboembolički događaji.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko su zabilježeni akutni respiratorni distres sindrom te slučajevi intersticijske pneumonije/pneumonitisa, intersticijske bolesti pluća, plućne fibroze i zatajenja disanja, koji su ponekad imali smrtni ishod. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju, zabilježeni su rijetki slučajevi radijacijskog pneumonitisa.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko su zabilježeni pojava dehidracije kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, gastrointestinalna perforacija, ishemični kolitis, kolitis i neutropenijski enterokolitis. Rijetko su zabilježeni ileus i intestinalna opstrukcija.

Poremećaji jetre i žuči

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi hepatitisa, ponekad fatalnog, prvenstveno u bolesnika s već postojećim poremećajima jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko, pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes i bulozne erupcije poput eritema multiforme, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. U nekim su slučajevima razvoju tih učinaka mogli, uz docetaksel, doprinijeti i drugi istodobni čimbenici. Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom. Prijavljeni su slučajevi perzistentne alopecije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Zabilježeni su slučajevi insuficijencije bubrega i zatajenja bubrega. U otprilike 20% ovih slučajeva nije bilo faktora rizika za akutno zatajenje bubrega, kao što su istodobno primijenjeni nefrotoksični lijek i poremećaji probavnog sustava.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko je bio zabilježen fenomen sličan učincima zračenja. Retencija tekućine nije bila udružena s akutnim epizodama oligurije ili hipotenzije. Dehidracija i plućni edem rijetko su zabilježeni.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji malo izvješća o predoziranju. Nije poznat antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba zadržati na specijaliziranom odjelu i strogo kontrolirati vitalne funkcije. U slučajevima predoziranja može se očekivati egzacercacija štetnih događaja. Očekivane primarne komplikacije predoziranja bile bi supresija koštane srži, periferna neurotoksičnost i mukozitis. Bolesnici moraju primiti terapiju G-CSF što je prije moguće nakon otkrivanja predoziranja. Prema potrebi treba poduzeti ostale odgovarajuće simptomatske mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citostatici, taksani, ATK oznaka: L01CD02.

Mehanizam djelovanja

Docetaksel je antineoplastik koji djeluje poticanjem skupljanja tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje što ima za posljedicu značajno smanjenje slobodnog tubulina. Vežanje docetaksela za mikrotubule ne mijenja broj protofilamenata.

In vitro ispitivanja pokazuju da docetaksel kida mikrotubularnu mrežu u stanicama, koja je neophodna za vitalne mitotičke i interfazne stanične funkcije.

Farmakodinamički učinci

Docetaksel se pokazao citotoksičnim *in vitro* prema raznim linijama mišjih i ljudskih tumorskih stanica, te prema svježe izdvojenim ljudskim tumorskim stanicama u klonogenim ispitivanjima. Docetaksel postiže visoku intracelularnu koncentraciju s dugim vremenom zadržavanja u stanicama. Osim toga, pokazalo se da je docetaksel aktivan samo na nekim linijama stanica koje imaju pojačanu ekspresiju *p*-glikoproteina kodiranog genom za višestruku rezistenciju na lijekove. Antitumorska aktivnost docetaksela je *in vivo* neovisna o rasporedu doziranja te ima širok spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti na uznapredovale tumore u mišjih i ljudskih tumorskih presađaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Karcinom dojke

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom: adjuvantno liječenje

Bolesnici s operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru primjenu docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima te s KPS \geq 80%, u dobi od 18 do 70 godina. Nakon stratifikacije prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+), randomiziran je 1491 bolesnik u skupine koje će primati ili docetaksel 75 mg/m² primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg (FAC skupina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se svaka 3 tjedna, tijekom 6 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lijekovi davali su se u intravenskom bolusu na dan 1. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa u bolesnika koji su imali kompliciranu neutropeniju (febrilnu neutropeniju, produljenu neutropeniju ili infekciju). Bolesnici u TAC skupini primali su antibiotsku profilaksu s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvaput dnevno u trajanju od 10 dana, počevši od petog dana svakog ciklusa, ili ekvivalentni antibiotik. U obje su skupine, nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici s pozitivnim estrogenskim i/ili progesteronskim receptorima primali tamoksifen 20 mg dnevno u trajanju od 5 godina. Adjuvantno radioterapijsko liječenje provedeno je sukladno smjernicama ustanova u kojima je provedeno ispitivanje i provedeno je u 69% bolesnika koji su primili TAC i u 72% bolesnika koji su primili FAC. Provedene su dvije privremene analize te jedna konačna analiza. Prva privremena analiza planirala se provesti 3 godine nakon datuma pri kojem je polovica bolesnika uključena u studiju. Druga privremena analiza provedena je nakon što je ukupno prijavljeno 400 DFS događaja (preživljenje bez znakova bolesti), što znači da je medijan praćenja iznosio 55 mjeseci. Konačna analiza provedena je nakon što su svi bolesnici dosegli 10 godina praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su ranije prestali biti praćeni). Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) bio je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Konačna analiza provedena je sa stvarnim medijanom praćenja od 96 mjeseci. Zabilježeno je značajno duže preživljenje bez znakova bolesti u skupini TAC u usporedbi sa skupinom FAC. Incidencija povrata bolesti u 10 godina smanjena je u bolesnika koji su primili TAC u odnosu na FAC (39% prema 45%), što znači da je apsolutni rizik smanjen za 6% ($p=0,0043$). Sveukupno preživljenje nakon 10 godina bilo je također značajno poboljšano u TAC skupini u usporedbi sa FAC skupinom (76% prema 69%), što znači da je apsolutni rizik od smrti smanjen za 7% ($p=0,002$). S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu DFS i OS, pozitivan omjer rizika i koristi TAC liječenja u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata studije.

Sveukupno, rezultati studije pokazuju pozitivan omjer koristi/rizika za TAC skupinu u usporedbi s FAC skupinom.

Podskupine bolesnika koji su liječeni TAC-om analizirane su prema prospektivno definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima.

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika	Preživljenje bez znakova bolesti			Ukupno preživljenje		
		Omjer hazarda *	95% CI	p=	Omjer hazarda *	95% CI	p=
Broj pozitivnih limfnih čvorova							
Ukupno	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

* omjer hazarda manji od 1 ukazuje da je TAC povezan s duljim preživljenjem bez znakova bolesti i ukupnim preživljenjem u usporedbi s FAC-om

Bolesnici s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima prikladni za primanje kemoterapije (GEICAM 9805)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru primjenu lijeka docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemoterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili docetaksel 75 mg/m² primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg/m² (521 bolesnik u FAC skupini), kao adjuvantnu terapiju za operabilni karcinom dojke s negativnim limfnim čvorovima i visokim rizikom povrata bolesti prema kriterijima iz St. Gallena iz 1998.g. (veličina tumora >2 cm i/ili negativni ER i PR i/ili visoki histološki/nuklearni gradus (gradus 2 do 3) i/ili dob <35 godina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se svaka 3 tjedna, tijekom 6 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lijekovi davali su se intravenski na dan 1 svaka tri tjedna. Primarna G-CSF profilaksa uvedena je kao obavezna u TAC skupini nakon što je randomizirano 230 bolesnika. Incidencija neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena je u bolesnika koji su primali primarnu profilaksu s G-CSF (vidjeti dio 4.8.). U obje skupine, nakon posljednjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici sa ER+ i/ili PgR+ tumorima, primali su tamoksifen 20 mg jednom dnevno u razdoblju do 5 godina. Adjuvantna radioterapija provedena je prema važećim smjernicama ustanova u kojima je provedeno ispitivanje u 57,3% bolesnika koji su primali TAC terapiju i 51,2% bolesnika koji su primali FAC terapiju.

Provedene su jedna primarna i jedna dopunska analiza. Primarna analiza napravljena je nakon što su svi bolesnici imali period praćenja duži od 5 godina (medijan vremena praćenja od 77 mjeseci). Dopunska analiza provedena je nakon što su svi bolesnici dosegli 10 godina (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su ranije bili izgubljeni u praćenju). Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) bilo je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci dokazano je značajno produljenje preživljenja bez znakova bolesti u TAC skupini u usporedbi sa bolesnicima iz FAC skupine. U bolesnika liječenih u TAC skupini, rizik povrata bolesti smanjio se za 32% u odnosu na bolesnike u FAC skupini (omjer hazarda = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Pri medijanu vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci u bolesnika liječenih u TAC skupini rizik povrata bolesti smanjio se za 16,5 % u odnosu na bolesnike liječene u FAC skupini (omjer hazarda = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS podaci nisu bili statistički značajni, ali su i dalje bili povezani s pozitivnim trendom u korist TAC skupine.

Pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci ukupno preživljenje (OS) bilo je duže u bolesnika u TAC skupini, uz 24% tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s bolesnicima u FAC skupini (omjer hazarda = 0,76, 95% CI (0,46-1,26), p = 0,29). Međutim, distribucija OS nije se značajno razlikovala u te dvije skupine.

Pri medijanu vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci u bolesnika liječenih u TAC skupini rizik od smrti smanjio se za 9% u odnosu na bolesnike u FAC skupini (omjer hazarda= 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Stopa preživljenja bila je 93,7% u TAC skupini i 91,4% u FAC skupini, u točki praćenja od 8 godina te 91,3% u TAC skupini i 89% u FAC skupini, u točki praćenja od 10 godina.

Positivan omjer koristi i rizika za TAC u odnosu na FAC ostao je nepromijenjen.

Podskupine bolesnika liječenih TAC-om analizirane su u primarnoj analizi (pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci) prema unaprijed definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima (vidjeti tablicu):

Analiza podskupina – adjuvantno liječenje bolesnika s karcinomom dojke s negativnim limfnim čvorovima (Intent-to-Treat analiza)

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika u TAC skupini	Preživljenje bez znakova bolesti	
		Omjer hazarda*	95% CI
Ukupno	539	0,68	0,49-0,93
Dobna skupina 1			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
Dobna skupina 2			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
Status hormonskih receptora			
Negativan	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivan	344	0,62	0,4-0,97
Veličina tumora			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološki gradus			
Gradus 1 (uključujući neodređeni gradus)	64	0,79	0,24-2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46-1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzalni status			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

* omjer hazarda (TAC/FAC) manji od 1 prikazuje da je TAC povezan sa dužim preživljenjem bez znakova bolesti u usporedbi sa FAC-om.

Provedene su eksploracijske analize preživljenja bez znakova bolesti u podskupini bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za kemoterapiju po kriterijima iz St.Gallena, 2009. (ITT populacija) – rezultati su prikazani u sljedećoj tablici:

	TAC	FAC	Omjer hazarda (TAC/FAC)	
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-vrijednost
Zadovoljena relativna indikacija za kemoterapiju ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxsel, doksorubicin i ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosamid

CI = interval pouzdanosti; ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

^a ER/PR-negativni ili gradus 3 ili veličina tumora >5 cm

Omjer hazarda procijenjen je po Cox modelu proporcionalnog rizika s liječenom skupinom kao faktorom.

Docetaxsel u monoterapiji

Provedena su dva randomizirana, komparativna ispitivanja faze III u kojima su sudjelovali bolesnici s metastatskim karcinomom dojke, od kojih je 326 bilo neuspješno liječeno alkilirajućim agensima, a 392 antraciklinima. Bolesnici su primali docetaxsel u preporučenoj dozi od 100 mg/m² svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaxsel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m² svaka 3 tjedna). Bez utjecaja na ukupno vrijeme preživljenja (docetaxsel 15 mjeseci prema doksorubicinu 14 mjeseci, p=0,38) ili na vrijeme do progresije bolesti (docetaxsel 27 tjedana prema doksorubicinu 23 tjedna, p=0,54), docetaxsel je povećao stopu terapijskog odgovora (52% prema 37%, p=0,01) i skratio vrijeme do odgovora (12 tjedana prema 23 tjedna, p=0,007). Tri bolesnika koji su primali docetaxsel (2%) prekinuli su liječenje zbog retencije tekućine, dok je 15 bolesnika koji su primali doksorubicin (9%) prekinulo liječenje zbog kardiotoksičnosti (tri slučaja fatalnog kongestivnog zatajenja srca).

U bolesnika koji su neuspješno liječeni antraciklinima, docetaxsel se uspoređivao s kombinacijom mitomicina C i vinblastina (12 mg/m² svakih 6 tjedana i 6 mg/m² svaka 3 tjedna). Docetaxsel je povećao stopu terapijskog odgovora (33% prema 12%, p<0,0001), produljio vrijeme do progresije bolesti (19 tjedana prema 11 tjedana, p=0,0004) i produljio ukupno preživljenje (11 mjeseci prema 9 mjeseci, p=0,01).

Tijekom tih dvaju ispitivanja faze III, profil sigurnosti docetaksela odgovarao je profilu sigurnosti zapaženom u ispitivanjima faze II (vidjeti dio 4.8).

Provedeno je multicentrično randomizirano ispitivanje faze III otvorenog tipa kako bi se usporedile monoterapija docetaxselom i terapija paklitaxselom u liječenju uznapredovalog karcinoma dojke kod bolesnika prethodno liječenih antraciklinima. Ukupno 449 bolesnika dobivalo je ili docetaxsel 100 mg/m² u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaxsel 175 mg/m² u trosatnoj infuziji. Obje vrste liječenja primjenjivane su svaka 3 tjedna.

Bez utjecaja na primarni ishod, ukupnu stopu odgovora (32% prema 25%, p=0,10), docetaxsel je produljio medijan vremena do progresije bolesti (24,6 tjedana prema 15,6 tjedana; p<0,01) i medijan vremena preživljenja (15,3 mjeseca prema 12,7 mjeseci; p=0,03).

Više nuspojava stupnja 3/4 zabilježeno je u monoterapiji docetaxselom (55,4%) u usporedbi s paklitaxselom (23,0%).

Docetaxel u kombinaciji s doksorubicinom

U jednom velikom randomiziranom ispitivanju faze III u koje je bilo uključeno 429 ranije neliječenih bolesnika s metastatskom bolesti, primjenjivala se kombinacija doksorubicina (50 mg/m²) s docetaxelom (75 mg/m²) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²) (AC skupina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se na dan 1 svaka 3 tjedna.

- Vrijeme do progresije bolesti (TTP) bilo je značajno dulje u AT skupini naspram AC skupine, p=0,0138. Medijan TTP bio je 37,3 tjedna (95% CI: 33,4-42,1) u AT skupini i 31,9 tjedna (95% CI: 27,4-36,0) u AC skupini.
- Ukupna stopa terapijskog odgovora (ORR) bila je značajno veća u AT skupini naspram AC skupine, p=0,009. ORR je bio 59,3 % (95% CI: 52,8-65,9) u AT skupini u odnosu na 46,5% (95% CI: 39,8-53,2) u AC skupini.

U ovom je ispitivanju AT skupina u odnosu na AC skupinu pokazala veću incidenciju teške neutropenije (90% prema 68,6%), febrilne neutropenije (33,3.% prema 10%), infekcije (8% prema 2,4%), proljeva (7,5% prema 1,4%), astenije (8,5% prema 2,4%) i boli (2,8% prema 0%). S druge strane, AC skupina je pokazala veću incidenciju teške anemije (15,8% prema 8,5%) nego AT skupina te veću incidenciju teške srčane toksičnosti: kongestivno zatajenje srca (3,8% prema 2,8%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) > 20% (13,1% prema 6,1%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) > 30% (6,2% prema 1,1%). Toksična smrt zabilježena je u jednog bolesnika u AT skupini (kongestivno zatajenje srca) i u 4 bolesnika u AC skupini (jedna zbog septičnog šoka i 3 zbog kongestivnog zatajenja srca).

U obje skupine kvaliteta života mjerena s pomoću EORTC upitnika bila je usporediva i stabilna tijekom liječenja i praćenja.

Docetaxel u kombinaciji s trastuzumabom

Docetaxel u kombinaciji s trastuzumabom ispitivao se u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i pojačanom ekspresijom HER2 koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Randomizirano je 186 bolesnika koji su primali docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom ili bez trastuzumaba; 60% bolesnika ranije je primalo adjuvantnu terapiju temeljenu na antraciklinima. Docetaxel s trastuzumabom bio je efikasan neovisno o tome jesu li bolesnici prije toga primali adjuvantnu terapiju antraciklinima. Glavna test metoda za određivanje pozitivnog HER2 u ovoj temeljnoj studiji bila je imunohistokemijska metoda (IHC). Manji broj bolesnika testiran je primjenom fluorescencijske in situ hibridizacije (FISH). U ovoj studiji 87% bolesnika imalo je IHC 3+, a 95% uključenih bolesnika imalo je IHC 3+ i/ili FISH pozitivne rezultate. Rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

Parametar	Docetaxel + trastuzumab¹ n=92	Docetaxel¹ n=94
Stopa terapijskog odgovora (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = vrijeme do progresije bolesti; "ne" pokazuje da se nije moglo procijeniti ili da još nije bilo dostignuto

¹ potpuna analiza (intent-to-treat)

² procijenjeni medijan preživljenja

Docetaxel u kombinaciji s kapecitabinom

Rezultati jedne multicentrične, randomizirane, kontrolirane, kliničke studije faze III podupiru primjenu docetaksela u kombinaciji s kapecitabinom za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične terapije koja je uključivala i antracikline. U ovoj studiji randomizirano je 255 bolesnika za liječenje docetakselom (75 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) bilo je randomizirano 256 bolesnika. Preživljenje je bilo dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina (p=0,0126). Medijan preživljenja je bio 442 dana (docetaxel + kapecitabin) naspram 352 dana (samo docetaxel). Ukupna objektivna stopa terapijskog odgovora u svih randomiziranih bolesnika (prema procjeni ispitivača) bila je 41,6% (docetaxel + kapecitabin) u odnosu na 29,7% (samo docetaxel); p=0,0058. Vrijeme do progresije bolesti je bilo dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaxel + kapecitabin (p<0,0001). Medijan vremena do progresije bolesti bio je 186 dana (docetaxel + kapecitabin) u usporedbi sa 128 dana (samo docetaxel).

Karcinom nemalih stanica pluća

Bolesnici koji su ranije primali kemoterapiju s ili bez radioterapije

U ispitivanju faze III, vrijeme do progresije bolesti (12,3 tjedna prema 7 tjedana) i ukupno preživljenje bilo je u ranije liječenih bolesnika značajno dulje s docetakselom u dozi od 75 mg/m² u usporedbi s najboljom potpornom terapijom (BSC). Stopa jednogodišnjeg preživljenja bila je, također, značajno dulja u skupini s docetakselom (40%) nego u skupini s BSC (16%).

Manje su se davali morfolinski analgetici (p<0,01), nemorfolinski analgetici (p<0,01), ostali lijekovi povezani s bolešću (p=0,06) i radioterapija (p<0,01) bolesnicima koji su se liječili docetakselom 75 mg/m² nego onima iz skupine BSC.

Sveukupni terapijski odgovor bio je 6,8% u ocijenjenih bolesnika, a medijan trajanja terapijskog odgovora bio je 26,1 tjedan.

Docetaxel u kombinaciji s derivatima platine u bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju

Ispitivanje faze III provedeno je na 1218 bolesnika s neoperabilnim karcinomom nemalih stanica pluća stadija IIIB ili IV s KPS od 70% ili više, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest. Bolesnici su randomizirani tako da su primali ili docetaxel (T) 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m² tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaxel 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije u kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml u min) tijekom 30-60 min svaka 3 tjedna ili vinorelbin (V) 25 mg/m² primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m² na dan 1 ciklusa koji se ponavljao svaka 4 tjedna (VCis).

Preživljenje, medijan vremena do progresije bolesti i stopa terapijskog odgovora za dva kraka ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljenje (primarni ishod):			
Medijan preživljenja (mjeseci)	11,3	10,1	Omjer hazarda: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
jednogodišnje preživljenje (%)	46	41	Razlika u liječenju: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
dvogodišnje preživljenje (%)	21	14	Razlika u liječenju: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Medijan vremena do progresije (tjedni):	22,0	23,0	Omjer hazarda: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Ukupna stopa odgovora (%):	31,6	24,5	Razlika u liječenju: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Korigirano za višestruku usporedbu i prilagođeno faktorima stratifikacije (stadij bolesti i regija liječenja) na osnovu podataka iz populacije bolesnika koji su se mogli procijeniti

Sekundarni ishodi uključivali su promjenu u stupnju boli, opću procjenu kvalitete života prema EuroQoL-5D, ljestvici simptoma karcinoma pluća (Lung Cancer Symptom Scale) i promjene u Karnofski izvedbenom statusu. Rezultati tih ishoda podupirali su rezultate primarnih ishoda.

Za kombinaciju docetaksel/karboplatin nije se mogla dokazati ekvivalentna ili neinferiorna djelotvornost u usporedbi s referentnom kombinacijom liječenja VCis.

Karcinom prostate

Sigurnost i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate refraktornim na hormonsko liječenje u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III. Ukupno 1006 bolesnika s KPS \geq 60 randomizirani su prema liječenju u sljedeće skupine:

- Docetaksel 75 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.
- Docetaksel 30 mg/m² primijenjen tjedno prvih 5 tjedana u ciklusu liječenja od 6 tjedana, tijekom 5 ciklusa.
- Mitoksantron 12 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.

Sva 3 kemoterapijska protokola primjenjivala su se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom u dozi od 5 mg dva puta dnevno kontinuirano.

Bolesnici koji su primali docetaksel svaka tri tjedna pokazali su značajno dulje ukupno preživljenje u odnosu na bolesnike liječene mitoksantronom. Produljenje preživljenja u skupini koja je primala docetaksel tjedno nije bio statistički značajan u usporedbi sa kontrolnom skupinom koja je primala mitoksantron. Ishodi djelotvornosti za skupinu docetaksela u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Ishod	Docetaksel svaka 3 tjedna	Docetaksel svaki tjedan	Mitoksantron svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	335	334	337
Medijan preživljenja (mjeseci)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Omjer hazarda	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
<i>p- vrijednost</i> [†] *	0,0094	0,3624	--
Broj bolesnika	291	282	300
PSA** stopa odgovora (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
<i>p- vrijednost</i> *	0,0005	<0,0001	--

Ishod	Docetaksel svaka 3 tjedna	Docetaksel svaki tjedan	Mitoksantron svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	153	154	157
Stopa smanjenja boli (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>p</i> -vrijednost *	0,0107	0,0798	--
Broj bolesnika	141	134	137
Stopa tumorskog odgovora (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p</i> -vrijednost *	0,1112	0,5853	--

† Stratificirani log-rank test

* prag statističke značajnosti = 0,0175

** PSA: prostata specifični antigen

Zbog činjenice da je docetaksel primijenjen svaki tjedan pokazao bolji profil sigurnosti u odnosu na docetaksel primijenjen svaka 3 tjedna, moguće je da određeni bolesnici mogu imati koristi od primanja docetaksela svaki tjedan.

Nisu zabilježene statističke razlike u općoj kvaliteti života između liječenih skupina bolesnika.

Adenokarcinom želuca

Provedena je multicentrična, randomizirana studija otvorenog tipa da bi se procijenila sigurnost i djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji prije toga nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Svih 445 bolesnika s KPS >70 liječeni su ili docetakselom (T) (75 mg/m² prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m² dnevno kroz 5 dana). Ciklus liječenja trajao je 3 tjedna za TCF skupinu i 4 tjedna za CF skupinu. Medijan broja ciklusa primijenjenih po bolesniku bio je 6 (s rasponom od 1 do 16) za TCF skupinu u odnosu na 4 (s rasponom od 1 do 12) za CF skupinu. Primarni ishod bilo je vrijeme do progresije bolesti (TTP). Rizik smanjenja progresije bio je 32,1% i bio je udružen sa značajnim produljenjem TTP ($p=0,0004$) u korist TCF skupine. Ukupno preživljenje bilo je također značajno dulje ($p=0,0201$) u korist TCF skupine s rizikom smanjenja smrtnosti od 22,7%. Rezultati djelotvornosti prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s adenokarcinomom želuca

Ishod	TCF n = 221	CF n = 224
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Omjer hazarda (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
* <i>p</i> -vrijednost	0,0004	
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
dvogodišnja procjena (%)	18,4	8,8
Omjer hazarda (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
* <i>p</i> -vrijednost	0,0201	
Ukupni stopa odgovora (CR+PR) (%)	36,7	25,4
<i>p</i> -vrijednost	0,0106	
Progresija bolesti kao "najbolji ukupni odgovor" (%)	16,7	25,9

* nestratificirani log-rank test

Analize podskupina na osnovi dobi, spola i rase bile su u korist TCF skupine prema CF skupini.

Dopunjena analiza preživljenja provedena s medijanom vremena praćenja od 41,6 mjeseci nije više pokazala statistički značajnu razliku, iako je ta razlika uvijek bila u korist TCF skupine te je pokazala da se korist TCF u usporedbi s CF jasno opaža između 18 i 30 mjeseci praćenja.

Općenito, kvaliteta života (QoL) i rezultati kliničke koristi dosljedno su pokazali poboljšanje u korist TCF skupine. Bolesnici liječeni s TCF imali su do 5% dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja zdravstvenog statusa prema upitniku QLQ-C30 ($p=0,0121$) i dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja prema Karnofski izvedbenom statusu ($p=0,0088$) u usporedbi s bolesnicima liječenim s CF.

Karcinom glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)
Sigurnost i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) procjenjivala se u fazi III multicentrične, randomizirane studije otvorenog tipa (TAX323). U ovoj je studiji 358 bolesnika s inoperabilnim, lokalno uznapredovalim SCCHN, WHO izvedbenog statusa 0 ili 1, bilo randomizirano u jednu od dvije liječene skupine. Bolesnici u docetaksel skupini primali su docetaksel (T) 75 mg/m² nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m² te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije tijekom 5 dana. Ovaj protokol bio je primjenjivan svaka tri tjedna, tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem najmanji odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno mjerene veličine tumora) bio primijećen nakon 2 ciklusa. Na završetku kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna i maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala liječeni su radioterapijom (RT) prema smjernicama ustanove u kojoj su liječeni kroz 7 tjedana (TPF/RT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna, tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno mjerene veličine tumora) bio primijećen nakon 2 ciklusa. Na kraju kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna i maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala liječeni su radioterapijom (RT) u skladu sa smjernicama ustanove u kojoj su liječeni kroz 7 tjedana (PF/RT). Radioterapija zahvaćene regije provodila se ili konvencionalnim frakcioniranjem (1,8 Gy-2,0 Gy jednom dnevno, 5 dana tjedno do ukupne doze od 66 do 70 Gy), ili akceleriranim/hiperfrakcioniranim režimom zračenja (dva puta dnevno, s minimalnim razmakom između frakcija od 6 sati, 5 dana tjedno). Ukupna doza od 70 Gy preporučena je za akcelerirane protokole zračenja i 74 Gy za hiperfrakcionirane protokole. Kirurška resekcija je dopuštena nakon kemoterapije, prije ili nakon radioterapije. Bolesnici u TPF skupini primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom 500 mg oralno dva puta dnevno tijekom 10 dana koju su počeli uzimati na peti dan svakog ciklusa, ili ekvivalentnim antibiotikom. Primarni ishod ove studije, preživljenje bez progresije bolesti (PFS), bio je značajno dulji u korist TPF skupine u odnosu na PF skupinu $p=0,0042$ (medijan PFS: 11,4 prema 8,3 mjeseci) s ukupnim medijanom praćenja od 33,7 mjeseci. Ukupni medijan preživljenja također je bio značajno dulji u TPF skupini u odnosu na PF skupinu (medijan OS: 18,6 prema 14,5 mjeseci) s rizikom smanjenja smrtnosti od 28%, $p=0,0128$. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s inoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Prilagođeni omjer hazarda (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-vrijednost	0,0042	

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Omjer hazarda (95% CI) **p-vrijednost	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najbolji ukupni odgovor na kemoterapiju (%) (95% CI) ***p-vrijednost	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najbolji ukupni odgovor na liječenje tijekom studije [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% CI) ***p- vrijednost	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medijan trajanja odgovora na kemoterapiju ± radioterapiju (mjeseci) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Omjer hazarda (95% CI) **p- vrijednost	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Omjer hazarda manji od 1 daje prednost kombinaciji docetaksel + cisplatin + 5-FU

* Coxov model (prilagodba prema primarnom tumorskom mjestu, T i N kliničkom stupnju te PSWHO)

**Log-rank test

*** Hi-kvadrat test

Pokazatelji kvalitete života

Bolesnici liječeni s TPF imali su značajno manje pogoršanje ukupnog zdravstvenog stanja prema bolesnicima liječenim s PF (p=0,01, prema EORTC QLQ-C30 ljestvici).

Pokazatelji kliničke koristi

Ljestvica izvedbenog statusa, odnosno pomoćne ljestvice za glavu i vrat (PSS-HN), koja mjeri razumijevanje govora, sposobnost uzimanja jela u javnosti i normalnost ishrane, bile su značajno u korist TPF u odnosu na PF.

Medijan vremena do prvog pogoršanja, prema WHO izvedbenom statusu, bio je značajno dulji u TPF skupini u odnosu na PF skupinu. Stupanj intenziteta boli poboljšao se tijekom liječenja u obje skupine što ukazuje na primjereni način liječenja boli.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)

Sigurnost i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) bili su evaluirani u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III (TAX324). U ovom je ispitivanju, u dvije skupine bio randomiziran 501 bolesnik s lokalno uznapredovalim SCCHN, WHO izvedbenog statusa 0 ili 1. Studijska populacija uključivala je bolesnike s tehnički neoperabilnom bolešću, bolesnike s malom vjerojatnošću kirurškog izlječenja i bolesnike kod kojih se težilo očuvanju organa. Procjena djelotvornosti i sigurnosti isključivo se odnosila na preživljenje kao ishod, dok se na uspješnost očuvanja organa nije formalno odnosila. Bolesnici u docetaksel skupini primali su docetaksel (T) 75 mg/m² intravenskom infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od dana 1 do dana 4. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici koji nisu imali progresiju bolesti, liječeni su kemoradioterapijom (CRT) prema protokolu (TPF/CRT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od dana 1 do dana 5. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici koji nisu imali progresiju bolesti liječeni su CRT-om prema protokolu (PF/CRT).

Bolesnici u obje liječene skupine su primali CRT 7 tjedana nakon završetka indukcijske kemoterapije s minimalnim intervalom od 3 tjedna i ne kasnijim od 8 tjedana nakon početka posljednjeg ciklusa kemoterapije (dan 22 do dana 56 posljednjeg ciklusa). Tijekom radioterapije, karboplatin (AUC 1,5) se davao tjedno kao jednosatna intravenska infuzija u maksimalno 7 doza. Radioterapija je provedena na megavoltažnim uređajima uz frakcioniranje jednom dnevno (2 Gy dnevno, 5 dana tjedno kroz 7 tjedana, u ukupnoj dozi od 70-72 Gy). U bilo koje vrijeme nakon završetka CRT, mogla se razmotriti operacija primarnog sjela bolesti i/ili vrata. Svi bolesnici koji su tijekom ispitivanja bili u docetaksel skupini primali su profilaktički antibiotike. Primarni ishod djelotvornosti u ovom ispitivanju, ukupno preživljenje (OS) bilo je značajno duže (log-rank test, $p=0,0058$) u skupini liječenoj docetakselom u usporedbi s PF (medijan OS: 70,6 prema 30,1 mjesec), s 30 % smanjenja smrtnosti u usporedbi s PF (omjer hazarda (HR) = 0,70, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,54-0,90) uz ukupni medijan praćenja od 41,9 mjeseci. Sekundarni ishod ispitivanja, PFS, pokazao je 29% smanjenje rizika od progresije ili smrti i 22 mjeseca poboljšanja u medijanu PFS (35,5 mjeseci za TPF i 13,1 za PF). Ovo je također bilo statistički značajno s HR od 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rang test $p=0,004$. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Ukupni medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Omjer hazarda: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p- vrijednost	0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**p- vrijednost	0,004	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na kemoterapiju (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vrijednost	0,070	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na liječenje tijekom studije [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vrijednost	0,209	

Omjer hazarda manji od 1 daje prednost kombinaciji docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*neprilagođeni log-rank test

**neprilagođeni log-rank test, nije prilagođen višestrukim usporedbama

*** Hi-kvadrat test, nije prilagođen višestrukim usporedbama

NP- nije primjenjivo

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva docetaksela ispitivala su se u kliničkim ispitivanjima faze I u bolesnika s karcinomom nakon primjene 20 - 115 mg/m². Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama fazu od 4 minute, 36 minuta i 11,1 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Raspodjela

Nakon primjene doze od 100 mg/m² putem jednosatne infuzije, dobivena je srednja vrijednost vršne razine lijeka u plazmi od 3,7 µg/ml s odgovarajućim AUC-om od 4,6 h µg/ml. Srednje vrijednosti ukupnog klirensa i volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bile su 21 l/h/m², odnosno 113 l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ¹⁴C-docetaksela na tri osobe s karcinomom. Docetaksel se eliminirao urinom i stolicom nakon metaboliziranja s pomoću citokroma P450 putem oksidacije tercijarne butil esterske skupine, tijekom sedam dana. Urin i stolica sadržavali su 6%, odnosno 75% izlučenog radioaktivno označenog lijeka. Približno 80% radioaktivnosti u stolici izlučilo se prvih 48 sati u obliku glavnog neaktivnog metabolita i tri manja neaktivna metabolita te vrlo male količine nepromijenjenog lijeka.

Posebne populacije

Dob i spol

Populacijska farmakokinetička analiza docetaksela provedena je na 577 bolesnika. Farmakokinetički parametri određeni prema modelu bili su vrlo blizu onima iz ispitivanja faze I. Farmakokinetika docetaksela nije se promijenila zbog dobi ili spola bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U malog broja bolesnika (n=23), gdje su klinički biokemijski podaci pokazivali lagano ili srednje oštećenje jetrene funkcije (ALT, AST ≥ 1,5 puta od GGN te alkalna fosfataza ≥ 2,5 puta od GGN), ukupni klirens bio je smanjen u prosjeku 27% (vidjeti dio 4.2).

Retencija tekućine

Klirens docetaksela nije bio promijenjen u bolesnika s blagom do umjerenom retencijom tekućine, odnosno nema podataka o bolesnicima s teškom retencijom tekućine.

Kombinirana terapija

Doksorubicin

Kad se primjenjuje u kombinaciji, docetaksel ne utječe na klirens doksorubicina i razinu doksorubicinola u plazmi (metabolita doksorubicina). Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku.

Kapecitabin

U fazi I studije u kojoj se evaluirao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela i obrnuto, pokazano je da kapecitabin nema učinka na farmakokinetiku docetaksela (C_{max} i AUC) te da nema učinka docetaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR-a, relevantnog metabolita kapecitabina.

Cisplatin

Klirens docetaksela u kombiniranoj terapiji s cisplatinom bio je sličan onom nakon monoterapije. Farmakokinetički profil cisplatina primijenjenog kratko nakon infuzije docetaksela sličan je onom kad se cisplatin daje sam.

Cisplatin i 5-fluorouracil

Kombinirana primjena docetaksela, cisplatina i 5-fluoruracila u 12 bolesnika sa solidnim tumorima nije utjecala na pojedinačnu farmakokinetiku tih lijekova.

Prednizon i deksametazon

Utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog s deksametazonom kao standardnom premedikacijom ispitivao se u 42 bolesnika.

Prednizon

Nije zabilježen utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal docetaksela nije bio ispitivan.

Docetaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* mikronukleusnom testu i testu kromosomske aberacije na CHO-K1 stanicama te u *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima. Docetaksel, međutim, nije izazvao mutagenost u Ames testu ni u pokusu CHO/HGPRT mutacije gena. Ti su rezultati u skladu s farmakološkom aktivnošću docetaksela.

Neželjeni učinci na testisima, zamijećeni u ispitivanjima toksičnosti na glodavcima, pokazuju da bi docetaksel mogao oštetiti plodnost u muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80
etanol bezvodni
citratna kiselina (prilagodba pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
12 mjeseci

Nakon prvog otvaranja bočice

Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu primjenu te se treba primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu

S mikrobiološkog stanovišta, razrijeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u ne-PVC infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25°C. Infuzijska otopina treba se upotrijebiti unutar 6 sati (uključujući u to i jednosatnu intravensku infuziju bolesniku).

Nadalje, fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u uporabi, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u ne-PVC vrećici pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga, tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te ju treba ukloniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 6 ml (staklo tip I) s 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju, s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom te plastičnim "flip off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu ili 5 bočica lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Docetaxel Mylan je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora njime oprezno rukovati u pripremi otopina Docetaxel Mylan. Preporučuje se uporaba rukavica.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za primjenu u venu

Priprema otopine za infuziju

Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika.

Na temelju doze potrebne za bolesnika izražene u mg, iz odgovarajućeg broja bočica aseptički izvucite odgovarajući volumen koncentrata za otopinu koja sadržava 20 mg/ml docetaksela, rabeći kalibrirane štrcaljke s pričvršćenom iglom od 21G. Primjerice, za dozu od 140 mg docetaksela bit će potrebno 7 ml docetaksela u obliku koncentrata za otopinu za infuziju..

Potrebni volumen koncentrata za otopinu za infuziju treba injicirati u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži ili 5% tnu otopinu glukoze ili 0,9% tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida.

Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.

Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.

Pripremljenu infuzijsku otopinu treba upotrijebiti unutar 6 sati nakon pripreme, uključujući u to vrijeme i primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C te pri normalnoj svjetlosti.

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu ili razrijeđenu otopinu za infuziju treba vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/748/001 – 1 bočica

EU/1/11/748/002 – 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela (u obliku bezvodnog docetaksela).

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadržava 80 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna ml koncentrata za infuziju sadržava 395 mg etanola, bezvodnog.

Jedna bočica od 4 ml koncentrata sadržava 1,58 g etanola, bezvodnog.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Docetaxel Mylan u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom indiciran je za adjuvantno liječenje bolesnika s:

- operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima
- operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima.

U bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, adjuvantno liječenje treba ograničiti samo na bolesnike koji su prikladni za primanje kemoterapije prema međunarodno utvrđenim kriterijima za primarnu terapiju ranog karcinoma dojke (vidjeti dio 5.1).

Docetaxel Mylan u kombinaciji s doksorubicinom indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke koji nisu ranije liječeni citostaticima za tu bolest.

Docetaxel Mylan kao monoterapija indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije drugim citostaticima. Prethodna kemoterapija morala je uključivati antraciklin ili alkilirajući agens.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s trastuzumabom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i prekomjerno izraženim HER2, koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s kapecitabinom indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije s drugim citostaticima. Prethodna terapija morala je uključivati antraciklin.

Karcinom nemalih stanica pluća

Docetaxel Mylan je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom nemalih stanica pluća nakon neuspjeha prethodne kemoterapije.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom nemalih stanica pluća, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest.

Karcinom prostate

Docetaxel Mylan u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate refraktornim na hormonsko liječenje.

Adenokarcinom želuca

Docetaxel Mylan u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Karcinom glave i vrata

Docetaxel Mylan u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata.

4.2 Doziranje i način primjene

Docetaxel se može primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije i to isključivo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu antitumorske kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Preporučena doza

Kod karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata kao premedikacija primjenjuju se oralni kortikosteroidi poput deksametazona, u dozi od 16 mg/dan tijekom 3 dana (primjerice, 8 mg dvaput dnevno), pri čemu premedikaciju treba početi jedan dan prije primjene docetaksela, ako to nije kontraindicirano (vidjeti dio 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti G-CSF.

Za karcinom prostate, uz terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije sadržava oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Docetaxel se primjenjuje u obliku jednosatne infuzije svaka tri tjedna.

Karcinom dojke

Za adjuvantno liječenje operabilnog karcinoma dojke s pozitivnim i negativnim limfnim čvorovima, preporučena doza docetaksela od 75 mg/m² primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa (TAC protokol; vidjeti također 'Prilagodba doze tijekom liječenja').

Za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke preporučena doza docetaksela u monoterapiji iznosi 100 mg/m². U prvoj liniji liječenja docetaxel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m²).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m² svaka tri tjedna, dok se trastuzumab primjenjuje svaki tjedan. U pivotalnoj kliničkoj studiji inicijalna infuzija docetaksela započela se primjenjivati dan nakon prve doze trastuzumaba. Sljedeće doze docetaksela primjenjivale

su se odmah nakon završetka infuzije trastuzumaba, ako se prethodna doza trastuzumaba dobro podnosila. O dozi i primjeni trastuzumaba, pogledati sažetak opisa svojstva lijeka za trastuzumab.

U kombinaciji s kapecitabinom, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m² dvaput dnevno (unutar pola sata nakon obroka) u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Za izračunavanje doze kapecitabina prema površini tijela, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Karcinom nemalih stanica pluća

Za bolesnike koji nisu prethodno primali kemoterapiju za karcinom nemalih stanica pluća preporučeni režim doziranja iznosi 75 mg/m² docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m² u monoterapiji.

Karcinom prostate

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m². Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Adenokarcinom želuca

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatine u trajanju od 1 do 3 sata (oboje samo na dan 1), a nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana 24-satna infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m² po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna. Za primjenu cisplatina bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani. Profilaktički treba primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti (vidjeti također 'Prilagodba doze tijekom liječenja').

Karcinom glave i vrata

Bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani (prije i poslije primjene cisplatina). Profilaktički se može primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti. U ispitivanjima TAX 323 i TAX 324, svi bolesnici u skupinama koje su primile docetaksel, profilaktički su primali i antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi radioterapija (TAX 323)
Za indukcijsko liječenje neoperabilnog, lokalno uznapredovalog karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m² cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m² po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 4 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici se moraju liječiti radioterapijom.
- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)
Za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, male vjerojatnosti kirurške izlječivosti, a s ciljem očuvanja organa) karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN), preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m² i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije cisplatin slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m²/dan od prvog do četvrtog dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 3 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici se moraju liječiti kemoradioterapijom.

Za izmjene u doziranju cisplatina i 5-fluorouracila vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Općenito

Docetaksel treba primjenjivati kad je broj neutrofila ≥ 1500 stanica/mm³.

Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m² na 75 mg/m² i/ili sa 75 mg/m² na 60 mg/m². Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m² i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke

U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC) kao adjuvantnu terapiju u liječenju karcinoma dojke, treba razmotriti primarnu profilaksu s G-CSF. Bolesnicima u kojih se pojavi febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sljedećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m² (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m².

Kombinacija s cisplatinom

Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m² primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm³, u bolesnika koji su imali febrilnu neutropeniju ili u bolesnika s ozbiljnim nehematološkim toksičnim učincima, doza docetaksela u sljedećim ciklusima mora se smanjiti na 65 mg/m². Za prilagodbu doze cisplatina vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s kapecitabinom

- Za prilagodbu doziranja kapecitabina pogledati sažetak opisa svojstava tog lijeka.
- Bolesnicima u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 2, a prisutna je i u vrijeme sljedećeg ciklusa liječenja kombinacijom docetaksel/kapecitabin, treba odgoditi sljedeći ciklus dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0-1, a nakon toga nastaviti sa 100% originalne doze.
- Bolesnicima u kojih se drugi put pojavila toksičnost stupnja 2, ili u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 3, u bilo koje vrijeme liječenja, treba odgoditi terapiju sve dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0-1, a nakon toga nastaviti liječenje docetakselom 55 mg/m²,
- Za svaku sljedeću pojavu toksičnosti, ili bilo koju pojavu toksičnosti stupnja 4, potrebno je prekinuti terapiju docetakselom.

Za modifikaciju doze trastuzumaba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Kombinacija s cisplatinom i 5-fluoruracilom

Ako se unatoč primjeni G-CSF pojave epizode febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m². U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm³, a broj trombocita na > 100.000 stanica/mm³. Liječenje se mora prekinuti ako toksičnost potraje (vidjeti dio 4.4).

Preporučene modifikacije doziranja u slučajevima toksičnosti u bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom (5-FU):

Toksičnost	Prilagodba doze
Proljev stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: zatim smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Proljev stupnja 4	Prva epizoda: smanjiti doze docetaksela i 5-FU za 20 % Druga epizoda: prekinuti liječenje
Stomatitis/mukozitis stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Treća epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Stomatitis/mukozitis stupnja 4	Prva epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Druga epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%

Za prilagodbu doza cisplatine i 5-fluorouracila vidjeti sažetak opisa svojstava tih lijekova.

U pivotalnim SCCHN ispitivanjima bolesnicima kod kojih se javila komplicirana neutropenija (uključujući produljenu neutropeniju, febrilnu neutropeniju ili infekciju), preporučeno je primijeniti G-CSF u svim sljedećim ciklusima (npr. dani 6-15), kako bi se osigurala profilaktička zaštita.

Posebne populacije:

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Prema farmakokinetičkim podacima za monoterapiju docetakselom u dozi od 100 mg/m², za bolesnike koji imaju povišene vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) više od 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) i alkalne fosfataze više od 2,5 puta od GGN, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² (vidjeti dio 4.4. i 5.2). Za bolesnike s vrijednostima serumskog bilirubina većim od GGN i/ili vrijednostima ALT i AST više od 3,5 većim puta od GGN te alkalnom fosfatazom više od 6 puta većom od GGN, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje bolesnika s adenokarcinomom želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST više od 1,5 puta većim od GGN te alkalnom fosfatazom više od 2,5 puta većom od GGN i bilirubinom više od 1 puta većim od GGN; za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaksela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s narušenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka docetaksela u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.

Nema relevantne primjene lijeka docetaksela u pedijatrijskoj populaciji za indikacije karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma prostate, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III.

Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nema posebnih uputa za primjenu u starijih osoba. U kombinaciji s kapecitabinom bolesnicima od 60 godina i starijima preporučuje se smanjiti početnu dozu kapecitabina na 75% (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s početnom vrijednošću neutrofila < 1500 stanica/mm³.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjima jetre, jer o tome ne postoje dostupni podaci (vidjeti dio 4.2. i 4.4).

Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, potrebno je uzeti u obzir i kontraindikacije tih drugih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za karcinome dojke i karcinome nemalih stanica pluća premedikacija se sastoji od oralnog kortikosteroida, poput 16 mg deksametazona dnevno (primjerice, 8 mg dvaput dnevno) tijekom tri dana s početkom primjene jedan dan prije primjene docetaksela, osim u slučaju kad je to kontraindicirano. To može smanjiti incidenciju i jačinu zadržavanja tekućine kao i težinu reakcija preosjetljivosti. Za karcinom prostate premedikacija se provodi s peroralnim deksametazonom od 8 mg, 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.2).

Hematologija

Neutropenija je najčešća nuspojava docetaksela. Najniža razina neutrofila pojavljuje se s medijanom od 7 dana, iako taj interval može biti kraći u bolesnika koji su ranije primali vrlo visoke terapijske doze. Potrebna je učestala kontrola kompletne krvne slike u svih bolesnika koji primaju docetaksel. Bolesnici se mogu ponovno liječiti docetakselom kad se broj neutrofila oporavi na razinu ≥ 1500 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm³ u trajanju od sedam dana ili dulje) za vrijeme liječenja docetakselom, preporuča se smanjenje doze u sljedećim ciklusima liječenja ili primjena odgovarajućih simptomatskih mjera (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javljale su se s manjom učestalošću kad su bolesnici profilaktički primali G-CSF. Bolesnici liječeni s TCF moraju profilaktički primiti G-CSF da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TCF moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija rjeđe su zabilježene ako su bolesnici dobivali primarnu G-CSF profilaksu. U bolesnika liječenih s TAC adjuvantnom terapijom treba razmotriti primjenu primarne G-CSF profilakse da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TAC moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Reakcije preosjetljivosti

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog reakcija preosjetljivosti, pogotovo tijekom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta nakon početka primjene infuzije docetaksela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Ako se reakcije preosjetljivosti pojave u obliku blažih simptoma, poput crvenila praćenog osjećajem vrućine ili lokalnih reakcija na koži, to ne zahtijeva prekid terapije. Međutim, kod pojave teških reakcija poput teške hipotenzije, bronhospazma ili generaliziranog osipa/eritema potrebno je odmah prekinuti primjenu docetaksela i primijeniti odgovarajuće liječenje. Bolesnici u kojih su se razvile teške reakcije preosjetljivosti ne smiju se ponovo liječiti docetakselom.

Kožne reakcije

Primijećen je lokalizirani eritem na koži ekstremiteta (na dlanovima i tabanima) s edemom popraćenim deskvamacijom. Zabilježeni su teški simptomi kao što su erupcije praćene deskvamacijom koji su uzrokovali prekid ili prestanak terapije docetakselom (vidjeti dio 4.2).

Retencija tekućine

Bolesnike s teškom retencijom tekućine, poput pleuralnog i perikardijalnog izljeva te ascitesa, treba pažljivo nadzirati.

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distress sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodom. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju prijavljeni su slučajevi radijacijskog pneumonitisa. Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći plućni simptomi, bolesnike treba pažljivo nadzirati, odmah provesti pretrage i odgovarajuće liječiti. Preporučuje se privremeni prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rano uvođenje mjera suportivne skrbi može pridonijeti poboljšanju bolesnikova stanja. Mora se pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja docetakselom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika koji su primali docetaksel u dozi od 100 mg/m² kao jedinu terapiju te imali vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) u serumu više od 1,5 puta veće od GGN, te serumsku alkalnu fosfatazu više od 2,5 puta veću od GGN, postoji viši rizik od razvoja teških nuspojava poput toksične smrti uključujući sepsu i gastrointestinalno krvarenje koje može biti fatalno, febrilne neutropenije, infekcije, trombocitopenije, stomatitisa i astenije. Stoga preporučena doza docetaksela u tih bolesnika s povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije iznosi 75 mg/m², a testove funkcije jetre treba učiniti prije početka terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s razinama serumskog bilirubina > GGN i/ili ALT i AST > 3,5 puta od GGN te serumskom alkalnom fosfatazom > 6 puta od GGN, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano.

Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje adenokarcinoma želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST > 1,5 x GGN te alkalnom fosfatazom > 2,5 x GGN i bilirubinom > 1 x GGN. Za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaksela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ne postoje dostupni podaci o liječenju docetakselom bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

Živčani sustav

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Srčana toksičnost

U bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom, posebice nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin), zabilježeno je zatajenje srca. Ono može biti umjereno do teško, a bilo je povezano sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici koji su kandidati za liječenje docetakselom u kombinaciji s trastuzumabom trebaju na početku liječenja obaviti osnovne pretrage srčane funkcije. Tijekom liječenja treba nastaviti kontrolirati srčanu funkciju (npr. svaka tri mjeseca) kako bi se lakše identificirali bolesnici u kojih se može razviti poremećaj srčane funkcije. Detaljnije informacije pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih docetakselom prijavljen je cistični edem makule. U bolesnika s oštećenjem vida treba odmah provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira cistični edem makule, potrebno je prekinuti primjenu docetaksela i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Ostalo

Tijekom liječenja, muškarci i žene trebaju primjenjivati kontracepcijska sredstva, a muškarci i još najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonaviro, sakvinavirom, telitromicinom i vorikonazolom) (vidjeti dio 4.5).

Dodatna upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

Komplicirana neutropenija

Bolesnicima u kojih se pojavila komplicirana neutropenija (produljena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) treba razmotriti primjenu G-CSF i smanjenje doze (vidjeti dio 4.2.).

Gastrointestinalne reakcije

Simptomi poput rane pojave bolova u abdomenu i osjetljivosti na dodir, vrućice, proljeva s ili bez neutropenije, mogu biti rani znaci teške gastrointestinalne toksičnosti koju treba brzo procijeniti i liječiti.

Kongestivno zatajivanje srca

Tijekom liječenja i kasnijeg praćenja bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma kongestivnog srčanog zatajivanja. U bolesnika liječenih TAC režimom zbog karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, pokazalo se da je rizik od kongestivnog srčanog zatajenja veći tijekom prve godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Leukemija

U bolesnika liječenih docetakselom, doksorubicinom i ciklofosamidom (TAC) rizik od odgođene mijelodisplazije ili mijeloične leukemije zahtijeva hematološko praćenje.

Bolesnici s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu preživljenja bez znakova bolesti (DFS) i ukupnog preživljenja (OS), pozitivan omjer koristi i rizika TAC protokola u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Od 333 bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna u studiji liječenja karcinoma prostate, 209 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starijih, a 68 bolesnika bilo je starije od 75 godina. U bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna, incidencija promjena na noktima povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih u usporedbi s mlađim bolesnicima. Incidencija vrućice, proljeva, anoreksije i perifernog edema povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Od 300 bolesnika (221 bolesnik u fazi III ispitivanja i 79 bolesnika u fazi II ispitivanja) liječenih s docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluoruracilom u studiji koja je uključivala bolesnike s karcinomom želuca, njih 74 je bilo u dobi od 65 godina ili starijih, a 4 ih je bilo u dobi od 75 godina ili starijih. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je veća u starijih osoba u odnosu na mlađe bolesnike. Incidencija sljedećih nuspojava (svi stupnjevi): letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika koji su imali 65 ili više godina u odnosu na mlađe bolesnike. Starije osobe liječene sa TCF trebaju biti pod stalnim nadzorom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 50 vol% etanola (alkohol), odnosno do 1,58 g po bočici, što odgovara količini od 40 ml piva ili 17 ml vina po bočici.

Lijek može biti štetan za ljude koji pate od alkoholizma.

Gore navedeno treba uzeti u obzir kod trudnica, dojilja, djece i visoko rizičnih skupina bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Količina alkohola u ovom lijeku može oslabiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da metabolizam docetaksela može promijeniti istodobna primjena tvari koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju (i tako kompetitivno mogu inhibirati enzim) pomoću citokroma P450-3A, kao što su ciklosporin, ketokonazol i eritromicin. Kao rezultat navedenog, potreban je oprez pri istodobnom liječenju bolesnika tim lijekovima zbog mogućnosti značajne interakcije.

U slučaju kombinacije s CYP3A4 inhibitorima, učestalost nuspojava docetaksela može se povećati, kao rezultat njegovog smanjenog metabolizma. Ako se ne može izbjeći istovremena primjena snažnog CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazola, itrakonzola, klaritromicina, indinavira, nefazodona, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina i vorikonazola), nužan je poman klinički nadzor, a može biti potrebna i prilagodba doze docetaksela za vrijeme terapije snažnim inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). U farmakokinetičkoj studiji na 7 bolesnika, istovremena primjena docetaksela sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, dovodi do značajnog pada u klirensu docetaksela za 49%.

Farmakokinetika docetaksela u prisustvu prednizona ispitivala se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate. Docetaksel se metabolizira putem CYP3A4 dok je poznato da prednizon inducira CYP3A4. Nije zabilježen statistički značajan učinak prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

Docetaksel se izrazito veže za proteine (> 95%). Iako mogućnost interakcije docetaksela s istodobnom primjenom drugih lijekova *in vivo* nije formalno ispitana, *in vitro* interakcije s tvarima koje se čvrsto vezuju za proteine, poput eritromicina, difenhidramina, propranolola, propafenona, fenitoina, salicilata, sulfametoksazola i natrijevog valproata, nisu utjecale na vezanje docetaksela za proteine. Osim toga, deksametazon nije utjecao na vezanje docetaksela za proteine. Docetaksel nije utjecao na vezanje digitoksina.

Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku. Ograničeni podaci iz jedine nekontrolirane studije ukazivali su na interakciju između docetaksela i karboplatina. Kada se primjenjivao zajedno s docetakselom, klirens karboplatina bio je oko 50% veći u odnosu na vrijednosti koje su ranije zabilježene u monoterapiji karboplatinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i štakora, kao i smanjenje plodnosti u štakora. Kao i drugi citostatici, docetaksel može oštetiti fetus kada se daje trudnicama. Docetaksel se, stoga, ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije striktno indicirano.

Žene u reproduktivnoj dobi koje primaju docetaksel treba savjetovati da ne planiraju trudnoću te da odmah obavijeste svog liječnika ako zatrudne.

Dojenje

Docetaksel je lipofilna tvar, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko.

Sukladno navedenom, zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, za vrijeme liječenja docetakselom dojenje se mora prekinuti.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Plodnost

Neklinička ispitivanja pokazuju da docetaksel ima genotoksične učinke i da može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

Stoga se, muškarcima liječenim docetakselom, savjetuje da ne začinju dijete do 6 mjeseci nakon završetka liječenja i da potraže savjet o konzervaciji sperme prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene lijeka za sve indikacije

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom docetaksela zabilježene su u:

- 1312 bolesnika koji su primali 100 mg/m² i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m² docetaksela kao monoterapiju,
- 258 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom,
- 406 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom,
- 92 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom,
- 255 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s kapecitabinom,
- 332 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 1276 bolesnika (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805 studiji) koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 300 bolesnika s adenokarcinomom želuca (221 bolesnik u fazi III studije i 79 bolesnika u fazi II) koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 174 i 251 bolesnika s karcinomom glave i vrata koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem).

Ove su reakcije opisane prema kriterijima «NCI Common Toxicity Criteria» (stupanj 3 = G 3, stupanj 3-4 = G 3/4, stupanj 4 = G 4) i pojmovima COSTART i MedDRA. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće prijavljene nuspojave samog docetaksela su: neutropenija (koja je bila reverzibilna i nije bila kumulativna; medijan javljanja najnižih vrijednosti je bio 7 dana, a medijan trajanja teške neutropenije (< 500 stanica/mm³) je bio 7 dana), anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, proljev i astenija. Težina nuspojava docetaksela može se povećati kada se docetaksel daje u kombinaciji s drugim citostaticima.

Za kombinaciju s trastuzumabom prikazane su nuspojave (svi stupnjevi) zabilježene u $\geq 10\%$ bolesnika. Zabilježena je povećana incidencija ozbiljnih štetnih događaja (40% prema 31%) i štetnih događaja stupnja 4 (34% prema 23%) u kombinaciji s trastuzumabom u odnosu na monoterapiju docetakselom.

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) povezane s kombiniranim liječenjem s kapecitabinom zabilježene su u ispitivanju faze III u bolesnika s karcinomom dojke nakon neuspješnog liječenja antraciklinima (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin).

Kod primjene docetaksela često su primijećene sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti općenito su se javile unutar nekoliko minuta nakon početka infuzije docetaksela i uglavnom su bile blage do umjerene. Najčešće zabilježeni simptomi bili su crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip sa/bez svrbeža, stezanje u prsima, bol u leđima, dispneja, vrućica ili zimica. Teške reakcije karakterizirali su hipotenzija i/ili bronhospazam ili generalizirani osip/eritem (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji živčanog sustava

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Blagi do umjereni neurosenzorni znaci karakterizirani su parestezijom, dizestezijom ili boli uključujući pečenje. Neuromotorički događaji uglavnom su karakterizirani slabošću.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Zabilježene su reverzibilne kožne reakcije koje su općenito bile blage ili umjerene. Reakcije je karakterizirala pojava osipa, uključujući lokalizirane erupcije, najčešće na stopalima i šakama (uključujući teški sindrom šaka/stopalo), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, a često su bile povezane sa svrbežom. Erupcije su se općenito pojavile unutar tjedan dana nakon infuzije docetaksela. Rjeđe su zabilježeni teški simptomi poput erupcija praćenih deskvamacijom što je rijetko dovelo do prekida ili prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Teške promjene noktiju karakterizirali su hipo- ili hiperpigmentacija ponekad praćene boli i oniholizom.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene infuzije općenito su bile blage i sastojale su se od hiperpigmentacije, upale, crvenila ili suhoće kože, flebitisa ili ektravazacije te otoka vene. Retencija tekućine uključuje pojave kao periferni edem i rjeđe pleuralni izljev, perikardijalni izljev, ascites te povećanje tjelesne težine. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može postati generalizirani s povećanjem težine za 3 kg ili više. Retencija tekućine kumulativna je po incidenciji i težini (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%; uključujući sepsu i pneumoniju, fatalno u 1,7% slučajeva)	infekcije udružene s G4 neutropenijom (G3/4: 4,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 76,4%); anemija (G3/4: 8,9%); febrilna neutropenija	trombocitopenija (G4: 0,2%)	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 5,3%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G 3: 4,1%); periferna motorna neuropatija (G 3/4: 4%); disgeuzija (teška: 0,07%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija; hipertenzija; krvarenje	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja (teška: 2,7%)		
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis (G3/4: 5,3%); proljev (G 3/4: 4%); mučnina (G 3/4: 4%); povraćanje (G 3/4: 3%)	konstipacija (teška: 0,2%); abdominalna bol (teška: 1%); gastrointestinalno krvarenje (teško 0,3%)	ezofagitis (težak: 0,4%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožna reakcija (G 3/4: 5,9%); poremećaji noktiju (teški: 2,6%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 1,4%)	artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	retencija tekućine (teška: 6,5%); astenija (teška: 11,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije; bol u prsima nekardiološke etiologije (teška: 0,4%)	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (<4%); G3/4 povećanje AST (< 3%); G3/4 povećanje ALT (< 2%)	

Opis odabranih nuspojava kod karcinoma dojke za docetaxsel 100 mg/m² u monoterapiji

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: epizode krvarenja povezane s trombocitopenijom stupnja 3/4.

Poremećaji živčanog sustava

Podaci o reverzibilnosti dostupni su među 35,3% bolesnika u kojih se razvila neurotoksičnost nakon liječenja docetaxselom 100 mg/m² u monoterapiji. Događaji su se spontano povukli unutar 3 mjeseca.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: jedan slučaj ireverzibilne alopecije na kraju ispitivanja. 73% kožnih reakcija bilo je reverzibilno unutar 21 dana.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Medijan kumulativne doze do prekida liječenja bio je veći od 1000 mg/m², a medijan vremena do reverzibilnosti retencije tekućine bilo je 16,4 tjedana (u rasponu od 0 do 42 tjedna). Pojava umjerene i teške retencije je odgođena (medijan kumulativne doze: 818,9 mg/m²) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m²); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za docetaxsel 75 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 54,2%); anemija (G3/4: 10,8%); trombocitopenija (G4: 1,7 %)	febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,8%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 2,5%)
Srčani poremećaji		aritmija (ne teška)
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 3,3%); stomatitis (G3/4: 1,7%); povraćanje (G3/4: 0,8%); proljev (G3/4: 1,7%)	konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožna reakcija (G3/4: 0,8%)	poremećaji noktiju (teški: 0,8%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 12,4%); retencija tekućine (teška: 0,8%); bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (< 2%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 7,8%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 91,7%); anemija (G3/4: 9,4%); febrilna neutropenija; trombocitopenija (G4: 0,8%)		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 1,2%)	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3: 0,4%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Srčani poremećaji		zatajivanje srca; aritmija (ne teška)	
Krvožilni poremećaji			hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5%); stomatitis (G3/4: 7,8%); proljevanje (G3/4: 6,2%); povraćanje (G3/4: 5%); konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (teški: 0,4%); kožna reakcija (ne teška)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 8,1%); retencija tekućine (teška: 1,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<2,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (<2,5%)	G3/4 AST povišen (<1%) G3/4 ALT povišen (<1%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 5,7%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 51,5%); anemija (G3/4: 6,9%); trombocitopenija (G4: 0,5%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 2,5%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 3,7%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 2%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija (G3/4: 0,7%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 9,6%); povraćanje (G3/4: 7,6%); proljevanje (G3/4: 6,4%); stomatitis (G3/4: 2%)	konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (teški: 0,7%) kožna reakcija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 0,5%)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 9,9%) retencija tekućine (teška: 0,7%) vrućica (G3/4: 1,2%)	reakcije na mjestu primjene infuzije; bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (2,1%); G3/4 ALT povišen (1,3%)	G3/4 AST povišen (0,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (0,3%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); febrilna neutropenija (uključujući neutropeniju povezanu s vrućicom i primjenom antibiotika) ili neutropenijska sepsa	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	parestezija; glavobolja; disgeuzija; hipoestezija	
Poremećaji oka	pojačano suzenje; konjunktivitis	
Srčani poremećaji		zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji	limfedem	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa; bol u ždrijelu i grkljanu; nazofaringitis, dispneja; kašalj; rinoreja	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	mučnina; proljev; povraćanje; konstipacija; stomatitis; dispepsija; abdominalna bol	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija;eritem; osip; poremećaji noktiju	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija; artralgija; bol u udovima; bol u kostima; bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija; periferni edem; pireksija; umor; upala sluznice; bol; bolest slična gripu; bol u prsima; zimica	letargija
Pretrage	porast tjelesne težine	

Opis odabranih nuspojava kod karcinoma dojke za docetaxel 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

Srčani poremećaji

Simptomatsko zatajivanje srca zabilježeno je u 2,2% bolesnika koji su primili docetaxel i trastuzumab u usporedbi s 0% bolesnika koji su primili docetaxel kao monoterapiju. U skupini koja je primala docetaxel i trastuzumab 64% bolesnika prethodno je primalo antraciklin kao adjuvantno liječenje, dok je u skupini koja je primala samo docetaxel takvih bolesnika bilo 55%.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: Hematološka toksičnost bila je povećana u bolesnika koji su primali trastuzumab i docetaxel u usporedbi s bolesnicima koji su primali docetaxel u monoterapiji (32% neutropenija stupnja 3/4 u odnosu na 22%, prema kriterijima NCI-CTC). Treba uzeti u obzir da su ti podaci vjerojatno podcijenjeni jer je poznato da monoterapija docetaxelom u dozi od 100 mg/m² uzrokuje neutropeniju u 97% bolesnika, u 76% stupnja 4, baziranu na najnižim vrijednostima broja krvnih stanica. Incidencija febrilne neutropenije/neutropenijske sepse također je bila povećana u bolesnika koji su liječeni Herceptinom i docetaxelom (23% u odnosu na 17% bolesnika koji su liječeni samo docetaxelom u monoterapiji).

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaxel 75 mg/m² u kombinaciji s kapecitabinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije		oralna kandidijaza (G3/4: <1%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 63%); anemija (G3/4: 10%)	trombocitopenija (G3/4: 3%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 1%) smanjen apetit	dehidracija (G3/4: 2%)
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (G3/4: <1%); parestezija (G3/4: <1%)	omaglica; glavobolja (G3/4: <1%); periferna neuropatija
Poremećaji oka	pojačano suzenje	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	bol u ždrijelu i grkljanu (G3/4: 2%)	dispneja (G3/4: 1%); kašalj (G3/4: <1%); epistaksa (G3/4: <1%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis (G3/4: 18%); proljev (G 3/4: 14%); mučnina (G 3/4: 6%); povraćanje (G 3/4: 4%); konstipacija (G3/4: 1%); abdominalna bol (G3/4: 2%); dispepsija	bol u gornjem abdomenu suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom šaka-stopalo (G 3/4: 24%); alopecija (G 3/4: 6%); poremećaji noktiju (G 3/4: 2%)	dermatitis eritematozni osip (G 3/4: <1%) promjena boje nokta; oniholiza (G 3/4: 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 2%) artralgija (G3/4: 1%)	bol u udovima (G3/4: <1%); bol u leđima (G3/4: 1%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 3%); pireksija (G3/4: 1%); umor/slabost (G3/4: 5%); periferni edem (G3/4: 1%)	letargija; bol
Pretrage		gubitak tjelesne težine; G3/4 povećanje bilirubina u krvi (9%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma prostate za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 3,3%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); anemija (G3/4: 4,9%)	trombocitopenija (G3/4: 0,6%); febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 0,6%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%); disgeuzija (G3/4: 0%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%)
Poremećaji oka		pojačano suzenje (G3/4: 0,6%)
Srčani poremećaji		smanjenje funkcije lijeve srčane klijetke (G3/4: 0,3%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		epistaksa (G3/4: 0%); dispneja (G3/4: 0,6%); kašalj (G3/4: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 2,4%); proljev (G 3/4: 1,2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%); povraćanje (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (ne teški)	eksfolijativni osip (G 3/4: 0,3%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija (G3/4: 0,3%) mialgija (G3/4: 0,3%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje za docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima – skupni podaci

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 2,4%); neutropenijska infekcija (G3/4: 2,6%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija (G3/4: 3%); neutropenija (G3/4: 59,2%); trombocitopenija (G3/4: 1,6%); febrilna neutropenija (G3/4: NA)		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (G3/4: 0,6%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: <0,1%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%);	sinkopa (G3/4: 0%); neurotoksičnost (G3/4: 0%); somnolencija (G3/4: 0%)
Poremećaji oka	konjunktivitis (G3/4: <0,1%)	pojačano suzenje (G3/4: <0,1%);	
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,2%);	
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem vrućine (G3/4: 0,5%)	hipotenzija (G3/4: 0%); flebitis (G3/4: 0%)	limfedem (G3/4: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj (G3/4: 0%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5,0%); stomatitis (G3/4: 6,0%); povraćanje (G3/4: 4,2%); proljevanje (G3/4: 3,4%); konstipacija (G3/4: 0,5%)	abdominalna bol (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (trajna: <3%); kožna toksičnost (G3/4: 0,6%); poremećaji noktiju (G3/4: 0,4%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 0,7%) artralgija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	amenoreja (G3/4: NA)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 10,0%); vrućica (G3/4: NA); periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Pretrage		porast tjelesne težine (G3/4: 0%); gubitak tjelesne težine (G3/4: 0,2%)	

Opis odabranih nuspojava za adjuvantno liječenje za docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava

Od 84 bolesnika s perifernom senzornom neuropatijom na kraju kemoterapije, u 10 bolesnika periferna senzorna neuropatija bila je i dalje prisutna tijekom praćenja nakon kemoterapije u kliničkoj studiji karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316).

Srčani poremećaji

U studiji TAX 316, 26 bolesnika (3,5%) u TAC skupini te 17 bolesnika (2,3%) u FAC skupini doživjelo je kongestivno zatajenje srca (CHF). Svim bolesnicima, osim po jednog bolesnika u svakoj skupini, CHF je bio dijagnosticiran nakon više od 30 dana od vremena liječenja. Dva bolesnika u TAC skupini i 4 bolesnika u FAC skupini preminula su zbog zatajenja srca.

U studiji GEICAM 9805, 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini i 3 bolesnika (0,6 %) u FAC skupini razvilo je kongestivno zatajenje srca tijekom perioda praćenja. Jedan bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U studiji TAX 316, alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika u FAC skupini.

Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 96 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U GEICAM 9805 studiji, alopecija je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 49 bolesnika (9,2%) u TAC skupini i u 35 bolesnika (6,7%) u FAC skupini. Alopecija povezana s ispitivanim lijekom počela je ili se pogoršala tijekom perioda praćenja u 42 bolesnika (7,9%) u TAC skupini i u 30 bolesnika (5,8%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U studiji TAX 316, od 202 bolesnice koje su imale amenoreju na kraju kemoterapije, amenoreja je i dalje bila prisutna u njih 121 tijekom praćenja nakon kemoterapije.

U GEICAM 9805 studiji, amenoreja je i dalje bila prisutna u periodu praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U studiji TAX 316, periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika od 119 bolesnika s perifernim edemom u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika od 23 bolesnika s perifernim edemom u FAC skupini.

U GEICAM 9805 studiji limfedem je i dalje bio prisutan u 4 od 5 bolesnika u TAC skupini i u 1 od 2 bolesnika u FAC skupini na kraju kemoterapije i nije se povukao tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci). Astenija je i dalje bila prisutna u periodu praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom

Nakon 10 godina praćenja u studiji TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 4 od 744 bolesnika u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika u FAC skupini. Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika u FAC skupini.

Nakon 10 godina praćenja u GEICAM 9805 studiji, akutna leukemija pojavila se u 1 od 532 bolesnika (0,2%) u TAC skupini. U FAC skupini nije zabilježen niti jedan slučaj. Niti jednom bolesniku u obje skupine nije dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom.

Neutropenijske komplikacije

Sljedeća tablica prikazuje da je incidencija neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena u bolesnika koji su primali primarnu profilaksu s G-CSF nakon što je ona uvedena kao obavezna u TAC skupini – GEICAM studija.

Neutropenijske komplikacije u bolesnika koji su primali TAC terapiju s ili bez profilakse s G-CSF (GEICAM 9805)

	Bez primarne profilakse s G-CSF (n = 111) n (%)	Uz primarnu profilaksu s G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (stupanj 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenijska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenijska infekcija (stupanj 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tablični popis nuspojava za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji adenokarcinoma želuca

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija (G3/4: 20,9%); neutropenija (G3/4: 83,2%); trombocitopenija (G3/4: 8,8%); febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 1,7%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 8,7%)	omaglica (G3/4: 2,3%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 1,3%)
Poremećaji oka		pojačano suženje (G3/4: 0%)
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha (G3/4: 0%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje (G3/4: 19,7%); mučnina (G3/4: 16%); stomatitis (G3/4: 23,7%); povraćanje (G3/4: 14,3%)	konstipacija (G3/4: 1,0%); gastrointestinalna bol (G3/4: 1,0%) ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,7%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%)	osip praćen svrbežom (G3/4: 0,7%); promjene noktiju (G3/4: 0,7%); eksfolijacija kože (G3/4: 0%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 19,0%); vrućica (G3/4: 2,3%); retencija tekućine (teška/opasna po život: 1%)	

Opis odabranih nuspojava za docetaxel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji adenokarcinoma želuca

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se u 17,2% odnosno 13,5% bolesnika, bez obzira na primjenu G-CSF. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa u 19,3% bolesnika (10,7% ciklusa). Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se u 12,1% odnosno 3,4% bolesnika koji su profilaktički primali G-CSF i u 15,6% i 12,9% bolesnika koji nisu profilaktički primali G-CSF (vidjeti dio 4.2).

Tablični popis nuspojava za docetaxel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom za terapiju karcinoma glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 6,3%); neutropenijska infekcija		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		bol izazvana karcinomom (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 76,3%); anemija (G3/4: 9,2%); trombocitopenija (G3/4: 5,2%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija/parosmija; periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,6%)	omaglica	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji oka		pojačano suzenje; konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha	
Srčani poremećaji		ishemija miokarda (G3/4: 1,7%)	aritmija (G3/4: 0,6%)
Krvožilni poremećaji		venski poremećaji (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 0,6%); stomatitis (G3/4: 4,0%); proljevanje (G 3/4: 2,9%); povraćanje (G3/4: 0,6%)	konstipacija; ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,6%); abdominalna bol; dispepsija; gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 0,9%)	osip praćen svrbežom; suhoća kože; eksfolijacija kože (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,6%)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 3,4%); pireksija (G3/4: 0,6%); retencija tekućine; edem		
Pretrage		porast tjelesne težine	

- Indukcijska kemoterapija praćena kemoradioterapijom (TAX 324)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 3,6%)	neutropenijska infekcija	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		bol izazvana karcinomom (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 83,5%); anemija (G3/4: 12,4%); trombocitopenija (G3/4: 4,0%); febrilna neutropenija		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 12,0%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija/parozmija (G3/4: 0,4%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%)	omaglica (G3/4:2,0%) periferna motorna neuropatija (G3/4:0,4%)	
Poremećaji oka		pojačano suženje	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	oštećenje sluha (G3/4:1,2%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 2,0%)	ishemija miokarda
Krvožilni poremećaji			venski poremećaji
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 13,9%); stomatitis (G3/4: 20,7%); povraćanje (G3/4: 8,4%); proljevanje (G3/4: 6,8%); ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 12,0%); konstipacija (G3/4: 0,4%)	dispepsija (G3/4: 0,8%); gastrointestinalna bol (G3/4: 1,2%); gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%); osip praćen svrbežom	suhoća kože; deskvamacija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,4%)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 4,0%); pireksija (G3/4: 3,6%); retencija tekućine (G3/4: 1,2%); edem (G3/4: 1,2%)		
Pretrage	smanjenje tjelesne težine		porast tjelesne težine

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Pri primjeni docetaksela u kombinaciji s drugim citostaticima i/ili radioterapijom, zabilježeni su slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Zabilježene su supresija koštane srži i ostale hematološke nuspojave. Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), često udružena sa sepsom ili multiorganskim zatajenjem.

Poremećaji imunološkog sustava

Zabilježeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkog šoka, ponekad sa smrtnim ishodom.

Poremećaji živčanog sustava

Zabilježeni su rijetki slučajevi konvulzija ili prolaznog gubitka svijesti pri primjeni docetaksela. Te se reakcije ponekad pojavljuju tijekom infuzije lijeka.

Poremećaji oka

Vrlo su rijetko zabilježeni prolazni poremećaji vida (bljeskovi, svjetlucanja, skotomi) koji se tipično pojavljuju tijekom infuzije lijeka udruženi s reakcijama preosjetljivosti. Ti su poremećaji bili reverzibilni nakon prekida infuzije. Rijetko je zabilježena pojava suženja s/bez konjunktivitisa, poput slučajeva opstrukcije suznog kanala što rezultira prekomjernim suženjem. U bolesnika liječenih docetakselom prijavljeni su slučajevi cističnog edema makule.

Poremećaji uha i labirinta

Zabilježeni su rijetki slučajevi ototoksičnosti, oštećenja i/ili gubitka sluha.

Srčani poremećaji

Rijetko su zabilježeni slučajevi infarkta miokarda.

Krvožilni poremećaji

Rijetko su zabilježeni venski tromboembolički događaji.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko su zabilježeni akutni respiratorni distress sindrom te slučajevi intersticijske pneumonije/pneumonitisa, intersticijske bolesti pluća, plućne fibroze i zatajenja disanja, koji su ponekad imali smrtni ishod. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju, zabilježeni su rijetki slučajevi radijacijskog pneumonitisa.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko su zabilježeni pojava dehidracije kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, gastrointestinalna perforacija, ishemični kolitis, kolitis i neutropenijski enterokolitis. Rijetko su zabilježeni ileus i intestinalna opstrukcija.

Poremećaji jetre i žuči

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi hepatitisa, ponekad fatalnog, prvenstveno u bolesnika s već postojećim poremećajima jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko, pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes i bulozne erupcije poput eritema multiforme, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. U nekim su slučajevima razvoju tih učinaka mogli, uz docetaksel, doprinijeti i drugi istodobni čimbenici. Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom. Prijavljeni su slučajevi perzistentne alopecije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Zabilježeni su slučajevi insuficijencije bubrega i zatajenja bubrega. U otprilike 20% ovih slučajeva nije bilo faktora rizika za akutno zatajenje bubrega, kao što su istodobno primijenjeni nefrotoksični lijek i poremećaji probavnog sustava.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko je bio zabilježen fenomen sličan učincima zračenja.

Retencija tekućine nije bila udružena s akutnim epizodama oligurije ili hipotenzije. Dehidracija i plućni edem rijetko su zabilježeni.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Postoji malo izvješća o predoziranju. Nije poznat antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba zadržati na specijaliziranom odjelu i strogo kontrolirati vitalne funkcije. U slučajevima predoziranja može se očekivati egzacerbacija štetnih događaja. Očekivane primarne

komplikacije predoziranja bile bi supresija koštane srži, periferna neurotoksičnost i mukozitis. Bolesnici moraju primiti terapiju G-CSF što je prije moguće nakon otkrivanja predoziranja. Prema potrebi treba poduzeti ostale odgovarajuće simptomatske mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citostatici, taksani, ATK oznaka: L01CD02.

Mehanizam djelovanja

Docetaksel je antineoplastik koji djeluje poticanjem skupljanja tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje što ima za posljedicu značajno smanjenje slobodnog tubulina. Vežanje docetaksela za mikrotubule ne mijenja broj protofilamenata.

In vitro ispitivanja pokazuju da docetaksel kida mikrotubularnu mrežu u stanicama, koja je neophodna za vitalne mitotičke i interfazne stanične funkcije.

Farmakodinamički učinci

Docetaksel se pokazao citotoksičnim *in vitro* prema raznim linijama mišjih i ljudskih tumorskih stanica, te prema svježe izdvojenim ljudskim tumorskim stanicama u klonogenim ispitivanjima. Docetaksel postiže visoku intracelularnu koncentraciju s dugim vremenom zadržavanja u stanicama. Osim toga, pokazalo se da je docetaksel aktivan samo na nekim linijama stanica koje imaju pojačanu ekspresiju *p*-glikoproteina kodiranog genom za višestruku rezistenciju na lijekove. Antitumorska aktivnost docetaksela je *in vivo* neovisna o rasporedu doziranja te ima širok spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti na uznapredovale tumore u mišjih i ljudskih tumorskih presadaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Karcinom dojke

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom: adjuvantno liječenje

Bolesnici s operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru primjenu docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima te s KPS \geq 80%, u dobi od 18 do 70 godina. Nakon stratifikacije prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+), randomiziran je 1491 bolesnik u skupine koje će primati ili docetaksel 75 mg/m² primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg (FAC skupina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se svaka 3 tjedna, tijekom 6 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lijekovi davali su se u intravenskom bolusu na dan 1. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa u bolesnika koji su imali kompliciranu neutropeniju (febrilnu neutropeniju, produljenu neutropeniju ili infekciju). Bolesnici u TAC skupini primali su antibiotsku profilaksu s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvaput dnevno u trajanju od 10 dana, počevši od petog dana svakog ciklusa, ili ekvivalentni antibiotik. U obje su skupine, nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici s pozitivnim estrogenskim i/ili progesteronskim receptorima primali tamoksifen 20 mg dnevno u trajanju od 5 godina. Adjuvantno radioterapijsko liječenje provedeno je sukladno smjernicama ustanova u kojima je provedeno ispitivanje i provedeno je u 69% bolesnika koji su primili TAC i u 72% bolesnika koji su primili FAC. Provedene su dvije privremene analize te jedna konačana analiza. Prva privremena analiza planirala se provesti 3 godine nakon datuma pri kojem je polovica bolesnika uključena u studiju. Druga privremena analiza provedena je nakon što je ukupno prijavljeno 400 DFS događaja (preživljenje bez znakova bolesti), što znači da je

medijan praćenja iznosio 55 mjeseci. Konačna analiza provedena je nakon što su svi bolesnici dosegli 10 godina praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su ranije prestali biti praćeni). Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) bio je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Konačna analiza provedena je sa stvarnim medijanom praćenja od 96 mjeseci. Zabilježeno je značajno duže preživljenje bez znakova bolesti u skupini TAC u usporedbi sa skupinom FAC. Incidencija povrata bolesti u 10 godina smanjena je u bolesnika koji su primili TAC u odnosu na FAC (39% prema 45%), što znači da je apsolutni rizik smanjen za 6% ($p=0,0043$). Sveukupno preživljenje nakon 10 godina bilo je također značajno poboljšano u TAC skupini u usporedbi sa FAC skupinom (76% prema 69%), što znači da je apsolutni rizik od smrti smanjen za 7% ($p=0,002$). S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu DFS i OS, pozitivan omjer rizika i koristi TAC liječenja u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata studije.

Sveukupno, rezultati studije pokazuju pozitivan omjer koristi/rizika za TAC skupinu u usporedbi s FAC skupinom.

Podskupine bolesnika koji su liječeni TAC-om analizirane su prema prospektivno definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima.

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika	Preživljenje bez znakova bolesti			Ukupno preživljenje		
		Omjer hazarda *	95% CI	p=	Omjer hazarda *	95% CI	p=
Broj pozitivnih limfnih čvorova							
Ukupno	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

* omjer hazarda manji od 1 ukazuje da je TAC povezan s duljim preživljenjem bez znakova bolesti i ukupnim preživljenjem u usporedbi s FAC-om

Bolesnici s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima prikladni za primanje kemoterapije (GEICAM 9805)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru primjenu lijeka docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemoterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili docetaksela 75 mg/m² primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg/m² (521 bolesnik u FAC skupini), kao adjuvantnu terapiju za operabilni karcinom dojke s negativnim limfnim čvorovima i visokim rizikom povrata bolesti prema kriterijima iz St. Gallena iz 1998.g. (veličina tumora >2 cm i/ili negativni ER i PR i/ili visoki histološki/nuklearni gradus (gradus 2 do 3) i/ili dob <35 godina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se svaka 3 tjedna, tijekom 6 ciklusa. docetaksela se primjenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lijekovi davali su se intravenski na dan 1 svaka tri tjedna. Primarna G-CSF profilaksa uvedena je kao obavezna u TAC skupini nakon što je randomizirano 230 bolesnika. Incidencija neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena je u bolesnika koji su primali primarnu profilaksu s G-CSF (vidjeti dio 4.8.). U obje skupine, nakon posljednjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici sa ER+ i/ili PgR+ tumorima, primali su tamoksifen 20 mg jednom dnevno u razdoblju do 5 godina. Adjuvantna radioterapija provedena je prema važećim smjernicama ustanova u kojima je provođeno ispitivanje u 57,3% bolesnika koji su primali TAC terapiju i 51,2% bolesnika koji su primali FAC terapiju.

Provedene su jedna primarna i jedna dopunska analiza. Primarna analiza napravljena je nakon što su svi bolesnici imali period praćenja duži od 5 godina (medijan vremena praćenja od 77 mjeseci).

Dopunska analiza provedena je nakon što su svi bolesnici dosegli 10 godina (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su ranije bili izgubljeni u praćenju). Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) bilo je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci dokazano je značajno produljenje preživljenja bez znakova bolesti u TAC skupini u usporedbi sa bolesnicima iz FAC skupine. U bolesnika liječenih u TAC skupini, rizik povrata bolesti smanjio se za 32% u odnosu na bolesnike u FAC skupini (omjer hazarda = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Pri medijanu vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci u bolesnika liječenih u TAC skupini rizik povrata bolesti smanjio se za 16,5 % u odnosu na bolesnike liječene u FAC skupini (omjer hazarda = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS podaci nisu bili statistički značajni, ali su i dalje bili povezani s pozitivnim trendom u korist TAC skupine.

Pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci ukupno preživljenje (OS) bilo je duže u bolesnika u TAC skupini, uz 24% tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s bolesnicima u FAC skupini (omjer hazarda = 0,76, 95% CI (0,46-1,26), p = 0,29). Međutim, distribucija OS nije se značajno razlikovala u te dvije skupine.

Pri medijanu vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci u bolesnika liječenih u TAC skupini rizik od smrti smanjio se za 9% u odnosu na bolesnike u FAC skupini (omjer hazarda= 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Stopa preživljenja bila je 93,7% u TAC skupini i 91,4% u FAC skupini, u točki praćenja od 8 godina te 91,3% u TAC skupini i 89% u FAC skupini, u točki praćenja od 10 godina.

Positivan omjer koristi i rizika za TAC u odnosu na FAC ostao je nepromijenjen.

Podskupine bolesnika liječenih TAC-om analizirane su u primarnoj analizi (pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci) prema unaprijed definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima (vidjeti tablicu):

Analiza podskupina – adjuvantno liječenje bolesnika s karcinomom dojke s negativnim limfnim čvorovima (Intent-to-Treat analiza)

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika u TAC skupini	Preživljenje bez znakova bolesti	
		Omjer hazarda*	95% CI
Ukupno	539	0,68	0,49-0,93
Dobna skupina 1			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
Dobna skupina 2			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
Status hormonskih receptora			
Negativan	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivan	344	0,62	0,4-0,97
Veličina tumora			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološki gradus			
Gradus 1 (uključujući neodređeni gradus)	64	0,79	0,24-2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46-1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzalni status			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

* omjer hazarda (TAC/FAC) manji od 1 prikazuje da je TAC povezan sa dužim preživljenjem bez znakova bolesti u usporedbi sa FAC-om.

Provedene su eksploracijske analize preživljenja bez znakova bolesti u podskupini bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za kemoterapiju po kriterijima iz St.Gallena, 2009. (ITT populacija) – rezultati su prikazani u sljedećoj tablici:

	TAC	FAC	Omjer hazarda (TAC/FAC)	
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-vrijednost
Zadovoljna relativna indikacija za kemoterapiju ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosfamid

CI = interval pouzdanosti;

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

^a ER/PR-negativni ili gradus 3 ili veličina tumora >5 cm

Omjer hazarda procijenjen je po Cox modelu proporcionalnog rizika s liječenom skupinom kao faktorom.

Docetaksel u monoterapiji

Provedena su dva randomizirana, komparativna ispitivanja faze III u kojima su sudjelovali bolesnici s metastatskim karcinomom dojke, od kojih je 326 bilo neuspješno liječeno alkilirajućim agensima, a 392 antraciklinima. Bolesnici su primali docetaksel u preporučenoj dozi od 100 mg/m² svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaksel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m² svaka 3 tjedna). Bez utjecaja na ukupno vrijeme preživljenja (docetaksel 15 mjeseci prema doksorubicinu 14 mjeseci, p=0,38) ili na vrijeme do progresije bolesti (docetaksel 27 tjedana prema doksorubicinu 23 tjedna, p=0,54), docetaksel je povećao stopu terapijskog odgovora (52% prema 37%, p=0,01) i skratio vrijeme do odgovora (12 tjedana prema 23 tjedna, p=0,007). Tri bolesnika koji su primali docetaksel (2%) prekinuli su liječenje zbog retencije tekućine, dok je 15 bolesnika koji su primali doksorubicin (9%) prekinulo liječenje zbog kardiotoksičnosti (tri slučaja fatalnog kongestivnog zatajenja srca).

U bolesnika koji su neuspješno liječeni antraciklinima, docetaksel se uspoređivao s kombinacijom mitomicina C i vinblastina (12 mg/m² svakih 6 tjedana i 6 mg/m² svaka 3 tjedna). Docetaksel je povećao stopu terapijskog odgovora (33% prema 12%, p<0,0001), produljio vrijeme do progresije bolesti (19 tjedana prema 11 tjedana, p=0,0004) i produljio ukupno preživljenje (11 mjeseci prema 9 mjeseci, p=0,01).

Tijekom tih dvaju ispitivanja faze III, profil sigurnosti docetaksela odgovarao je profilu sigurnosti zapaženom u ispitivanjima faze II (vidjeti dio 4.8).

Provedeno je multicentrično randomizirano ispitivanje faze III otvorenog tipa kako bi se usporedile monoterapija docetakselom i terapija paklitakselom u liječenju uznapredovalog karcinoma dojke kod bolesnika prethodno liječenih antraciklinima. Ukupno 449 bolesnika dobivalo je ili docetaksel 100 mg/m² u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m² u trosatnoj infuziji. Objе vrste liječenja primjenjivane su svaka 3 tjedna.

Bez utjecaja na primarni ishod, ukupnu stopu odgovora (32% prema 25%, p=0,10), docetaksel je produljio medijan vremena do progresije bolesti (24,6 tjedana prema 15,6 tjedana; p<0,01) i medijan vremena preživljenja (15,3 mjeseca prema 12,7 mjeseci; p=0,03).

Više nuspojava stupnja 3/4 zabilježeno je u monoterapiji docetakselom (55,4%) u usporedbi s paklitakselom (23,0%).

Docetaxel u kombinaciji s doksorubicinom

U jednom velikom randomiziranom ispitivanju faze III u koje je bilo uključeno 429 ranije neliječenih bolesnika s metastatskom bolesti, primjenjivala se kombinacija doksorubicina (50 mg/m²) s docetakselom (75 mg/m²) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²) (AC skupina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se na dan jedan svaka 3 tjedna.

- Vrijeme do progresije bolesti (TTP) bilo je značajno dulje u AT skupini naspram AC skupine, p=0,0138. Medijan TTP bio je 37,3 tjedna (95% CI: 33,4-42,1) u AT skupini i 31,9 tjedna (95% CI: 27,4-36,0) u AC skupini.
- Ukupna stopa terapijskog odgovora (ORR) bila je značajno veća u AT skupini naspram AC skupine, p=0,009. ORR je bio 59,3 % (95% CI: 52,8-65,9) u AT skupini u odnosu na 46,5% (95% CI: 39,8-53,2) u AC skupini.

U ovom je ispitivanju AT skupina u odnosu na AC skupinu pokazala veću incidenciju teške neutropenije (90% prema 68,6%), febrilne neutropenije (33,3.% prema 10%), infekcije (8% prema 2,4%), proljeva (7,5% prema 1,4%), astenije (8,5% prema 2,4%) i boli (2,8% prema 0%). S druge strane, AC skupina je pokazala veću incidenciju teške anemije (15,8% prema 8,5%) nego AT skupina te veću incidenciju teške srčane toksičnosti: kongestivno zatajenje srca (3,8% prema 2,8%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) > 20% (13,1% prema 6,1%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) > 30% (6,2% prema 1,1%). Toksična smrt zabilježena je u jednog bolesnika u AT skupini (kongestivno zatajenje srca) i u 4 bolesnika u AC skupini (jedna zbog septičnog šoka i 3 zbog kongestivnog zatajenja srca).

U obje skupine kvaliteta života mjerena s pomoću EORTC upitnika bila je usporediva i stabilna tijekom liječenja i praćenja.

Docetaxel u kombinaciji s trastuzumabom

Docetaxel u kombinaciji s trastuzumabom ispitivao se u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i pojačanom ekspresijom HER2 koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Randomizirano je 186 bolesnika koji su primali docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom ili bez trastuzumaba; 60% bolesnika ranije je primalo adjuvantnu terapiju temeljenu na antraciklinima. Docetaxel s trastuzumabom bio je efikasan neovisno o tome jesu li bolesnici prije toga primali adjuvantnu terapiju antraciklinima. Glavna test metoda za određivanje pozitivnog HER2 u ovoj temeljnoj studiji bila je imunohistokemijska metoda (IHC). Manji broj bolesnika testiran je primjenom fluorescencijske in situ hibridizacije (FISH). U ovoj studiji 87% bolesnika imalo je IHC 3+, a 95% uključenih bolesnika imalo je IHC 3+ i/ili FISH pozitivne rezultate. Rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

Parametar	Docetaxel + trastuzumab¹ n=92	Docetaxel¹ n=94
Stopa terapijskog odgovora (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = vrijeme do progresije bolesti; "ne" pokazuje da se nije moglo procijeniti ili da još nije bilo dostignuto

¹ potpuna analiza (intent-to-treat)

² procijenjeni medijan preživljenja

Docetaksel u kombinaciji s kapecitabinom

Rezultati jedne multicentrične, randomizirane, kontrolirane, kliničke studije faze III podupiru primjenu docetaksela u kombinaciji s kapecitabinom za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične terapije koja je uključivala i antracikline. U ovoj studiji randomizirano je 255 bolesnika za liječenje docetakselom (75 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) bilo je randomizirano 256 bolesnika. Preživljenje je bilo dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina (p=0,0126). Medijan preživljenja je bio 442 dana (docetaksel + kapecitabin) naspram 352 dana (samo docetaksel). Ukupna objektivna stopa terapijskog odgovora u svih randomiziranih bolesnika (prema procjeni ispitivača) bila je 41,6% (docetaksel + kapecitabin) u odnosu na 29,7% (samo docetaksel); p=0,0058. Vrijeme do progresije bolesti je bilo dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaksel + kapecitabin (p<0,0001). Medijan vremena do progresije bolesti bio je 186 dana (docetaksel + kapecitabin) u usporedbi sa 128 dana (samo docetaksel).

Karcinom nemalih stanica pluća

Bolesnici koji su ranije primali kemoterapiju s ili bez radioterapije

U ispitivanju faze III, vrijeme do progresije bolesti (12,3 tjedna prema 7 tjedana) i ukupno preživljenje bilo je u ranije liječenih bolesnika značajno dulje s docetakselom u dozi od 75 mg/m² u usporedbi s najboljom potpornom terapijom (BSC). Stopa jednogodišnjeg preživljenja bila je, također, značajno dulja u skupini s docetakselom (40%) nego u skupini s BSC (16%).

Manje su se davali morfolinski analgetici (p<0,01), nemorfolinski analgetici (p<0,01), ostali lijekovi povezani s bolesti (p=0,06) i radioterapija (p<0,01) bolesnicima koji su se liječili docetakselom 75 mg/m² nego onima iz skupine BSC.

Sveukupni terapijski odgovor bio je 6,8% u ocijenjenih bolesnika, a medijan trajanja terapijskog odgovora bio je 26,1 tjedan.

Docetaksel u kombinaciji s derivatima platine u bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju

Ispitivanje faze III provedeno je na 1218 bolesnika s neoperabilnim karcinomom nemalih stanica pluća stadija IIIB ili IV s KPS od 70% ili više, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest. Bolesnici su randomizirani tako da su primali ili docetaksel (T) 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m² tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije u kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml u min) tijekom 30-60 min svaka 3 tjedna ili vinorelbin (V) 25 mg/m² primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m² na dan 1 ciklusa koji se ponavljao svaka 4 tjedna (VCis).

Preživljenje, medijan vremena do progresije bolesti i stopa terapijskog odgovora za dva kraka ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljenje (primarni ishod):			
Medijan preživljenja (mjeseci)	11,3	10,1	Omjer hazarda: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
jednogodišnje preživljenje (%)	46	41	Razlika u liječenju: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
dvogodišnje preživljenje (%)	21	14	Razlika u liječenju: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Medijan vremena do progresije (tjedni):	22,0	23,0	Omjer hazarda: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Ukupna stopa odgovora (%):	31,6	24,5	Razlika u liječenju: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Korigirano za višestruku usporedbu i prilagođeno faktorima stratifikacije (stadij bolesti i regija liječenja) na osnovu podataka iz populacije bolesnika koji su se mogli procijeniti

Sekundarni ishodi uključivali su promjenu u stupnju boli, opću procjenu kvalitete života prema EuroQoL-5D, ljestvici simptoma karcinoma pluća (Lung Cancer Symptom Scale) i promjene u Karnofski izvedbenom statusu. Rezultati tih ishoda podupirali su rezultate primarnih ishoda.

Za kombinaciju docetaksel/karboplatin nije se mogla dokazati ekvivalentna ili neinferiorna djelotvornost u usporedbi s referentnom kombinacijom liječenja VCis.

Karcinom prostate

Sigurnost i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate refraktornim na hormonsko liječenje u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III. Ukupno 1006 bolesnika s KPS \geq 60 randomizirani su prema liječenju u sljedeće skupine:

- Docetaksel 75 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.
- Docetaksel 30 mg/m² primijenjen tjedno prvih 5 tjedana u ciklusu liječenja od 6 tjedana, tijekom 5 ciklusa.
- Mitoksantron 12 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.

Sva 3 kemoterapijska protokola primjenjivala su se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom u dozi od 5 mg dva puta dnevno kontinuirano.

Bolesnici koji su primali docetaksel svaka tri tjedna pokazali su značajno dulje sveukupno preživljenje u odnosu na bolesnike liječene mitoksantronom. Produljenje preživljenja u skupini koja je primala docetaksel tjedno nije bio statistički značajan u usporedbi sa kontrolnom skupinom koja je primala mitoksantron. Ishodi djelotvornosti za skupinu docetaksela u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Ishod	Docetaksel svaka 3 tjedna	Docetaksel svaki tjedan	Mitoksantron svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	335	334	337
Medijan preživljenja (mjeseci)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Omjer hazarda	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
<i>p- vrijednost</i> [†] *	<i>0,0094</i>	<i>0,3624</i>	--
Broj bolesnika	291	282	300
PSA** stopa odgovora (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
<i>p- vrijednost</i> *	<i>0,0005</i>	<i><0,0001</i>	--

Ishod	Docetaksel svaka 3 tjedna	Docetaksel svaki tjedan	Mitoksantron svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	153	154	157
Stopa smanjenja boli (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>p</i> -vrijednost *	0,0107	0,0798	--
Broj bolesnika	141	134	137
Stopa tumorskog odgovora (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p</i> -vrijednost *	0,1112	0,5853	--

† Stratificirani log-rank test

* prag statističke značajnosti = 0,0175

** PSA: prostata specifični antigen

Zbog činjenice da je docetaksel primijenjen svaki tjedan pokazao bolji profil sigurnosti u odnosu na docetaksel primijenjen svaka 3 tjedna, moguće je da određeni bolesnici mogu imati koristi od primanja docetaksela svaki tjedan.

Nisu zabilježene statističke razlike u općoj kvaliteti života između liječenih skupina bolesnika.

Adenokarcinom želuca

Provedena je multicentrična, randomizirana studija otvorenog tipa da bi se procijenila sigurnost i djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji prije toga nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Svih 445 bolesnika s KPS >70 liječeni su ili docetakselom (T) (75 mg/m² prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m² dnevno kroz 5 dana). Ciklus liječenja trajao je 3 tjedna za TCF skupinu i 4 tjedna za CF skupinu. Medijan broja ciklusa primijenjenih po bolesniku bio je 6 (s rasponom od 1 do 16) za TCF skupinu u odnosu na 4 (s rasponom od 1 do 12) za CF skupinu. Primarni ishod bilo je vrijeme do progresije bolesti (TTP). Rizik smanjenja progresije bio je 32,1% i bio je udružen sa značajnim produljenjem TTP (*p*=0,0004) u korist TCF skupine. Ukupno preživljenje bilo je također značajno dulje (*p*=0,0201) u korist TCF skupine s rizikom smanjenja smrtnosti od 22,7%. Rezultati djelotvornosti prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s adenokarcinomom želuca

Ishod	TCF n = 221	CF n = 224
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Omjer hazarda (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
* <i>p</i> -vrijednost	0,0004	
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
dvogodišnja procjena (%)	18,4	8,8
Omjer hazarda (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
* <i>p</i> -vrijednost	0,0201	
Ukupna stopa odgovora (CR+PR) (%)	36,7	25,4
<i>p</i> -vrijednost	0,0106	
Progresija bolesti kao najbolji ukupni odgovor (%)	16,7	25,9

* nestratificirani log-rank test

Analize podskupina na osnovi dobi, spola i rase bile su u korist TCF skupine prema CF skupini.

Dopunjena analiza preživljenja provedena s medijanom vremena praćenja od 41,6 mjeseci nije više pokazala statistički značajnu razliku, iako je ta razlika uvijek bila u korist TCF skupine te je pokazala da se korist TCF u usporedbi s CF jasno opaža između 18 i 30 mjeseci praćenja.

Općenito, kvaliteta života (QoL) i rezultati kliničke koristi dosljedno su pokazali poboljšanje u korist TCF skupine. Bolesnici liječeni s TCF imali su do 5% dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja zdravstvenog statusa prema upitniku QLQ-C30 ($p=0,0121$) i dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja prema Karnofski izvedbenom statusu ($p=0,0088$) u usporedbi s bolesnicima liječenim s CF.

Karcinom glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)
Sigurnost i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) procjenjivala se u fazi III multicentrične, randomizirane studije otvorenog tipa (TAX323). U ovoj je studiji 358 bolesnika s inoperabilnim, lokalno uznapredovalim SCCHN, WHO izvedbenog statusa 0 ili 1, bilo randomizirano u jednu od dvije liječene skupine. Bolesnici u docetaksel skupini primali su docetaksel (T) 75 mg/m² nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m² te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije tijekom 5 dana. Ovaj protokol bio je primjenjivan svaka tri tjedna, tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem najmanji odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno mjerene veličine tumora) bio primijećen nakon 2 ciklusa. Na završetku kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna i maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala liječeni su radioterapijom (RT) prema smjernicama ustanove u kojoj su liječeni kroz 7 tjedana (TPF/RT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna, tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno mjerene veličine tumora) bio primijećen nakon 2 ciklusa. Na kraju kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna i maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala liječeni su radioterapijom (RT) u skladu sa smjernicama ustanove u kojoj su liječeni kroz 7 tjedana (PF/RT). Radioterapija zahvaćene regije provodila se ili konvencionalnim frakcioniranjem (1,8 Gy-2,0 Gy jednom dnevno, 5 dana tjedno do ukupne doze od 66 do 70 Gy), ili akceleriranim/hiperfrakcioniranim režimom zračenja (dva puta dnevno, s minimalnim razmakom između frakcija od 6 sati, 5 dana tjedno). Ukupna doza od 70 Gy preporučena je za akcelerirane protokole zračenja i 74 Gy za hiperfrakcionirane protokole. Kirurška resekcija je dopuštena nakon kemoterapije, prije ili nakon radioterapije. Bolesnici u TPF skupini primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom 500 mg oralno dva puta dnevno tijekom 10 dana koju su počeli uzimati na peti dan svakog ciklusa, ili ekvivalentnim antibiotikom. Primarni ishod ove studije, preživljenje bez progresije bolesti (PFS), bio je značajno dulji u korist TPF skupine u odnosu na PF skupinu $p=0,0042$ (medijan PFS: 11,4 prema 8,3 mjeseci) s ukupnim medijanom praćenja od 33,7 mjeseci. Ukupni medijan preživljenja također je bio značajno dulji u TPF skupini u odnosu na PF skupinu (medijan OS: 18,6 prema 14,5 mjeseci) s rizikom smanjenja smrtnosti od 28%, $p=0,0128$. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s inoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Prilagođeni omjer hazarda (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-vrijednost	0,0042	

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-vrijednost	0,0128	
Najbolji ukupni odgovor na kemoterapiju (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-vrijednost	0,006	
Najbolji ukupni odgovor na liječenje tijekom studije [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- vrijednost	0,006	
Medijan trajanja odgovora na kemoterapiju ± radioterapiju (mjeseci) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p- vrijednost	0,0457	

Omjer hazarda manji od 1 daje prednost kombinaciji docetaksel + cisplatin + 5-FU

* Coxov model (prilagodba prema primarnom tumorskom mjestu, T i N kliničkom stupnju te PSWHO)

**Log-rank test

*** Hi-kvadrat test

Pokazatelji kvalitete života

Bolesnici liječeni s TPF imali su značajno manje pogoršanje ukupnog zdravstvenog stanja prema bolesnicima liječenim s PF (p=0,01, prema EORTC QLQ-C30 ljestvici).

Pokazatelji kliničke koristi

Ljestvica izvedbenog statusa, odnosno pomoćne ljestvice za glavu i vrat (PSS-HN), koja mjeri razumijevanje govora, sposobnost uzimanja jela u javnosti i normalnost ishrane, bile su značajno u korist TPF u odnosu na PF.

Medijan vremena do prvog pogoršanja, prema WHO izvedbenom statusu, bio je značajno dulji u TPF skupini u odnosu na PF skupinu. Stupanj intenziteta boli poboljšao se tijekom liječenja u obje skupine što ukazuje na primjereni način liječenja boli.

- **Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)**

Sigurnost i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) bili su evaluirani u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III (TAX324). U ovom je ispitivanju, u dvije skupine bio randomiziran 501 bolesnik s lokalno uznapredovalim SCCHN, WHO izvedbenog statusa 0 ili 1. Studijska populacija uključivala je bolesnike s tehnički neoperabilnom bolešću, bolesnike s malom vjerojatnošću kirurškog izlječenja i bolesnike kod kojih se težilo očuvanju organa. Procjena djelotvornosti i sigurnosti isključivo se odnosila na preživljenje kao ishod, dok se na uspješnost očuvanja organa nije formalno odnosila. Bolesnici u docetaksel skupini primali su docetaksel (T) 75 mg/m² intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od dana 1 do dana 4. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici koji nisu imali progresiju bolesti, liječeni su kemoradioterapijom (CRT) prema protokolu (TPF/CRT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od dana 1 do dana 5. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici koji nisu imali progresiju bolesti liječeni su CRT-om prema protokolu (PF/CRT).

Bolesnici u obje liječene skupine su primali CRT 7 tjedana nakon završetka indukcijske kemoterapije s minimalnim intervalom od 3 tjedna i ne kasnijim od 8 tjedana nakon početka posljednjeg ciklusa kemoterapije (dan 22 do dana 56 posljednjeg ciklusa). Tijekom radioterapije, karboplatin (AUC 1,5) se davao tjedno kao jednosatna intravenska infuzija u maksimalno 7 doza. Radioterapija je provedena na megavoltažnim uređajima uz frakcioniranje jednom dnevno (2 Gy dnevno, 5 dana tjedno kroz 7 tjedana, u ukupnoj dozi od 70-72 Gy). U bilo koje vrijeme nakon završetka CRT, mogla se razmotriti operacija primarnog sijela bolesti i/ili vrata. Svi bolesnici koji su tijekom ispitivanja bili u docetaksel skupini primali su profilaktički antibiotike. Primarni ishod djelotvornosti u ovom ispitivanju, ukupno preživljenje (OS) bilo je značajno duže (log-rank test, $p=0,0058$) u skupini liječenoj docetakselom u usporedbi s PF (medijan OS: 70,6 prema 30,1 mjesec), s 30 % smanjenja smrtnosti u usporedbi s PF (omjer hazarda (HR) = 0,70, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,54-0,90) uz ukupni medijan praćenja od 41,9 mjeseci. Sekundarni ishod ispitivanja, PFS, pokazao je 29% smanjenje rizika od progresije ili smrti i 22 mjeseca poboljšanja u medijanu PFS (35,5 mjeseci za TPF i 13,1 za PF). Ovo je također bilo statistički značajno s HR od 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rang test $p=0,004$. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Ukupni medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Omjer hazarda: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p- vrijednost	0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**p- vrijednost	0,004	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na kemoterapiju (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vrijednost	0,070	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na liječenje tijekom studije [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vrijednost	0,209	

Omjer hazarda manji od 1 daje prednost kombinaciji docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*neprikladni log-rank test

**neprikladni log-rank test, nije prilagođen višestrukim usporedbama

*** Hi-kvadrat test, nije prilagođen višestrukim usporedbama

NP- nije primjenjivo

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva docetaksela ispitivala su se u kliničkim ispitivanjima faze I u bolesnika s karcinomom nakon primjene 20 - 115 mg/m². Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama fazu od 4 minute, 36 minuta i 11,1 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Raspodjela

Nakon primjene doze od 100 mg/m² putem jednosatne infuzije, dobivena je srednja vrijednost vršne razine lijeka u plazmi od 3,7 µg/ml s odgovarajućim AUC-om od 4,6 h µg/ml. Srednje vrijednosti ukupnog klirensa i volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bile su 21 l/h/m², odnosno 113 l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ¹⁴C-docetaksela na tri osobe s karcinomom. Docetaksel se eliminirao urinom i stolicom nakon metaboliziranja s pomoću citokroma P450 putem oksidacije tercijarne butil esterske skupine, tijekom sedam dana. Urin i stolica sadržavali su 6%, odnosno 75% izlučenog radioaktivno označenog lijeka. Približno 80% radioaktivnosti u stolici izlučilo se prvih 48 sati u obliku glavnog neaktivnog metabolita i tri manja neaktivna metabolita te vrlo male količine nepromijenjenog lijeka.

Posebne populacije

Dob i spol

Populacijska farmakokinetička analiza docetaksela provedena je na 577 bolesnika. Farmakokinetički parametri određeni prema modelu bili su vrlo blizu onima iz ispitivanja faze I. Farmakokinetika docetaksela nije se promijenila zbog dobi ili spola bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U malog broja bolesnika (n=23), gdje su klinički biokemijski podaci pokazivali lagano ili srednje oštećenje jetrene funkcije (ALT, AST ≥ 1,5 puta od GGN te alkalna fosfataza ≥ 2,5 puta od GGN), ukupni klirens bio je smanjen u prosjeku 27% (vidjeti dio 4.2).

Retencija tekućine

Klirens docetaksela nije bio promijenjen u bolesnika s blagom do umjerenom retencijom tekućine, odnosno nema podataka o bolesnicima s teškom retencijom tekućine.

Kombinirana terapija

Doksorubicin

Kad se primjenjuje u kombinaciji, docetaksel ne utječe na klirens doksorubicina i razinu doksorubicinola u plazmi (metabolita doksorubicina). Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku.

Kapecitabin

U fazi I studije u kojoj se evaluirao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela i obrnuto, pokazano je da kapecitabin nema učinka na farmakokinetiku docetaksela (C_{max} i AUC) te da nema učinka docetaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR-a, relevantnog metabolita kapecitabina.

Cisplatin

Klirens docetaksela u kombiniranoj terapiji s cisplatinom bio je sličan onom nakon monoterapije. Farmakokinetički profil cisplatina primijenjenog kratko nakon infuzije docetaksela sličan je onom kad se cisplatin daje sam.

Cisplatin i 5-fluorouracil

Kombinirana primjena docetaksela, cisplatina i 5-fluoruracila u 12 bolesnika sa solidnim tumorima nije utjecala na pojedinačnu farmakokinetiku tih lijekova.

Prednizon i deksametazon

Utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog s deksametazonom kao standardnom premedikacijom ispitivao se u 42 bolesnika.

Prednizon

Nije zabilježen utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal docetaksela nije bio ispitivan.

Docetaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* mikronukleusnom testu i testu kromosomske aberacije na CHO-K1 stanicama te u *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima. Docetaksel, međutim, nije izazvao mutagenost u Ames testu ni u pokusu CHO/HGPRT mutacije gena. Ti su rezultati u skladu s farmakološkom aktivnošću docetaksela.

Neželjeni učinci na testisima, zamijećeni u ispitivanjima toksičnosti na glodavcima, pokazuju da bi docetaksel mogao oštetiti plodnost u muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80
etanol bezvodni
citratna kiselina (prilagodba pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
12 mjeseci

Nakon prvog otvaranja bočice

Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu primjenu te se treba primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu

S mikrobiološkog stanovišta, razrijeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u ne-PVC infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25°C. Infuzijska otopina treba se upotrijebiti unutar 6 sati (uključujući u to i jednosatnu intravensku infuziju bolesniku).

Nadalje, fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u uporabi, pripremljene po propisu dokazana je do 48 sati u ne-PVC vrećici pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga, tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te ju treba ukloniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 10 ml (staklo tip I) s 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju, bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom te plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu ili 5 bočica lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Docetaxel Mylan je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora njime oprezno rukovati u pripremi otopina Docetaxel Mylan. Preporučuje se uporaba rukavica.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat, ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za primjenu u venu

Priprema otopine za infuziju

Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika.

Na temelju doze potrebne za bolesnika izražene u mg, iz odgovarajućeg broja bočica aseptički izvucite odgovarajući volumen koncentrata za otopinu koja sadržava 20 mg/ml docetaksela, rabeći kalibrirane štrcaljke s pričvršćenom iglom od 21G. Primjerice, za dozu od 140 mg docetaksela bit će potrebno 7 ml docetaksela u obliku koncentrata za otopinu za infuziju..

Potrebni volumen koncentrata za otopinu za infuziju treba injicirati u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži ili 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida. Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.

Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.

Pripremljenu infuzijsku otopinu treba upotrijebiti unutar 6 sati nakon pripreme, uključujući u to vrijeme i primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C te pri normalnoj svjetlosti.

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu ili razrijeđenu otopinu za infuziju treba vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/748/003 – 1 bočica

EU/1/11/748/004 – 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela (u obliku bezvodnog docetaksela).

Jedna bočica s 10 ml koncentrata sadržava 200 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna ml koncentrata za infuziju sadržava 395 mg) etanola, bezvodnog.

Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadržava 3,95 g etanola, bezvodnog.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Docetaxel Mylan u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom indiciran je za adjuvantno liječenje bolesnika s:

- operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima
- operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima.

U bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, adjuvantno liječenje treba ograničiti samo na bolesnike koji su prikladni za primanje kemoterapije prema međunarodno utvrđenim kriterijima za primarnu terapiju ranog karcinoma dojke (vidjeti dio 5.1).

Docetaxel Mylan u kombinaciji s doksorubicinom indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke koji nisu ranije liječeni citostaticima za tu bolest.

Docetaxel Mylan kao monoterapija indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije drugim citostaticima. Prethodna kemoterapija morala je uključivati antraciklin ili alkilirajući agens.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s trastuzumabom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i prekomjerno izraženim HER2, koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s kapecitabinom indiciran je za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije s drugim citostaticima. Prethodna terapija morala je uključivati antraciklin.

Karcinom nemalih stanica pluća

Docetaxel Mylan je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom nemalih stanica pluća nakon neuspjeha prethodne kemoterapije.

Docetaxel Mylan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom nemalih stanica pluća, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest.

Karcinom prostate

Docetaxel Mylan u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate refraktornim na hormonsko liječenje.

Adenokarcinom želuca

Docetaxel Mylan u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

Karcinom glave i vrata

Docetaxel Mylan u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata.

4.2 Doziranje i način primjene

Docetaxel se može primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije i to isključivo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu antitumorske kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Preporučena doza

Kod karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata kao premedikacija primjenjuju se oralni kortikosteroidi poput deksametazona, u dozi od 16 mg/dan tijekom 3 dana (primjerice, 8 mg dvaput dnevno), pri čemu premedikaciju treba početi jedan dan prije primjene docetaksela, ako to nije kontraindicirano (vidjeti dio 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti G-CSF.

Za karcinom prostate, uz terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije sadržava oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Docetaxel se primjenjuje u obliku jednosatne infuzije svaka tri tjedna.

Karcinom dojke

Za adjuvantno liječenje operabilnog karcinoma dojke s pozitivnim i negativnim limfnim čvorovima, preporučena doza docetaksela od 75 mg/m² primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa (TAC protokol; vidjeti također 'Prilagodba doze tijekom liječenja').

Za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke preporučena doza docetaksela u monoterapiji iznosi 100 mg/m². U prvoj liniji liječenja docetaxel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m²).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m² svaka 3 tjedna, dok se trastuzumab primjenjuje svaki tjedan. U pivotalnoj kliničkoj studiji inicijalna infuzija docetaksela započela se primjenjivati dan nakon prve doze trastuzumaba. Sljedeće doze docetaksela primjenjivale

su se odmah nakon završetka infuzije trastuzumaba, ako se prethodna doza trastuzumaba dobro podnosila. O dozi i primjeni trastuzumaba, pogledati sažetak opisa svojstva lijeka za trastuzumab.

U kombinaciji s kapecitabinom, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m² dvaput dnevno (unutar pola sata nakon obroka) u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Za izračunavanje doze kapecitabina prema površini tijela, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Karcinom nemalih stanica pluća

Za bolesnike koji nisu prethodno primali kemoterapiju za karcinom nemalih stanica pluća preporučeni režim doziranja iznosi 75 mg/m² docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m² u monoterapiji.

Karcinom prostate

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m². Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Adenokarcinom želuca

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatine u trajanju od 1 do 3 sata (oboje samo na dan 1), a nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana 24-satna infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m² po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna. Za primjenu cisplatina bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani. Profilaktički treba primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti (vidjeti, također, 'Prilagodba doze tijekom liječenja').

Karcinom glave i vrata

Bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani (prije i poslije primjene cisplatina). Profilaktički se može primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti. U ispitivanjima TAX 323 i TAX 324, svi bolesnici u skupinama koje su primile docetaksel, profilaktički su primali i antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi radioterapija (TAX 323)
Za indukcijsko liječenje neoperabilnog, lokalno uznapredovalog karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m² cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m² po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 4 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici se moraju liječiti radioterapijom.
- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)
Za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, male vjerojatnosti kirurške izlječivosti, a s ciljem očuvanja organa) karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN), preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m² i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m²/dan od prvog do četvrtog dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 3 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici se moraju liječiti kemoradioterapijom.

Za izmjene u doziranju cisplatina i 5-fluorouracila vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

Prilagodba doze tijekom liječenja

Općenito

Docetaksel treba primjenjivati kad je broj neutrofila ≥ 1500 stanica/mm³.

Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm³ dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m² na 75 mg/m² i/ili sa 75 mg/m² na 60 mg/m². Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m² i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke

U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC) kao adjuvantnu terapiju u liječenju karcinoma dojke, treba razmotriti primarnu profilaksu s G-CSF. Bolesnicima u kojih se pojavi febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sljedećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m² (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m².

Kombinacija s cisplatinom

Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m² primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm³, u bolesnika koji su imali febrilnu neutropeniju ili u bolesnika s ozbiljnim nehematološkim toksičnim učincima, doza docetaksela u sljedećim ciklusima mora se smanjiti na 65 mg/m². Za prilagodbu doze cisplatina vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s kapecitabinom

- Za prilagodbu doziranja kapecitabina pogledati sažetak opisa svojstava tog lijeka.
- Bolesnicima u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 2, a prisutna je i u vrijeme sljedećeg ciklusa liječenja kombinacijom docetaksel/kapecitabin, treba odgoditi sljedeći ciklus dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0-1, a nakon toga nastaviti sa 100% originalne doze.
- Bolesnicima u kojih se drugi put pojavila toksičnost stupnja 2, ili u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 3, u bilo koje vrijeme liječenja, treba odgoditi terapiju sve dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0-1, a nakon toga nastaviti liječenje docetakselom 55 mg/m²,
- Za svaku sljedeću pojavu toksičnosti, ili bilo koju pojavu toksičnosti stupnja 4, potrebno je prekinuti terapiju docetakselom.

Za modifikaciju doze trastuzumaba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Kombinacija s cisplatinom i 5-fluoruracilom

Ako se unatoč primjeni G-CSF pojave epizode febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m². U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm³, a broj trombocita na > 100.000 stanica/mm³. Liječenje se mora prekinuti ako toksičnost potraje (vidjeti dio 4.4).

Preporučene modifikacije doziranja u slučajevima toksičnosti u bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom (5-FU):

Toksičnost	Prilagodba doze
Proljev stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: zatim smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Proljev stupnja 4	Prva epizoda: smanjiti doze docetaksela i 5-FU za 20 % Druga epizoda: prekinuti liječenje
Stomatitis/mukozitis stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Treća epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Stomatitis/mukozitis stupnja 4	Prva epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Druga epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%

Za prilagodbu doza cisplatine i 5-fluorouracila vidjeti sažetak opisa svojstava tih lijekova.

U pivotalnim SCCHN ispitivanjima bolesnicima kod kojih se javila komplicirana neutropenija (uključujući produljenu neutropeniju, febrilnu neutropeniju ili infekciju), preporučeno je primijeniti G-CSF u svim sljedećim ciklusima (npr. dani 6-15), kako bi se osigurala profilaktička zaštita.

Posebne populacije:

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Prema farmakokinetičkim podacima za monoterapiju docetakselom u dozi od 100 mg/m², za bolesnike koji imaju povišene vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) više od 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) i alkalne fosfataze više od 2,5 puta od GGN, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² (vidjeti dio 4.4. i 5.2). Za bolesnike s vrijednostima serumskog bilirubina većim od GGN i/ili vrijednostima ALT i AST više od 3,5 većim puta od GGN te alkalnom fosfatazom više od 6 puta većom od GGN, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje bolesnika s adenokarcinomom želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST više od 1,5 puta većim od GGN te alkalnom fosfatazom više od 2,5 puta većom od GGN i bilirubinom više od 1 puta većim od GGN; za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaksela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s narušenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka docetaksela u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.

Nema relevantne primjene lijeka docetaksela u pedijatrijskoj populaciji za indikacije karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma prostate, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III.

Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nema posebnih uputa za primjenu u starijih osoba. U kombinaciji s kapecitabinom bolesnicima od 60 godina i starijima preporučuje se smanjiti početnu dozu kapecitabina na 75% (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s početnom vrijednošću neutrofila < 1500 stanica/mm³.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjima jetre, jer o tome ne postoje dostupni podaci (vidjeti dio 4.2. i 4.4).

Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, potrebno je uzeti u obzir i kontraindikacije tih drugih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za karcinome dojke i karcinome nemalih stanica pluća premedikacija se sastoji od oralnog kortikosteroida, poput 16 mg deksametazona dnevno (primjerice, 8 mg dvaput dnevno) tijekom tri dana s početkom primjene jedan dan prije primjene docetaksela, osim u slučaju kad je to kontraindicirano. To može smanjiti incidenciju i jačinu zadržavanja tekućine kao i težinu reakcija preosjetljivosti. Za karcinom prostate premedikacija se provodi s peroralnim deksametazonom od 8 mg, 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.2).

Hematologija

Neutropenija je najčešća nuspojava docetaksela. Najniža razina neutrofila pojavljuje se s medijanom od 7 dana, iako taj interval može biti kraći u bolesnika koji su ranije primali vrlo visoke terapijske doze. Potrebna je učestala kontrola kompletne krvne slike u svih bolesnika koji primaju docetaksel. Bolesnici se mogu ponovno liječiti docetakselom kad se broj neutrofila oporavi na razinu ≥ 1500 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm³ u trajanju od sedam dana ili dulje) za vrijeme liječenja docetakselom, preporuča se smanjenje doze u sljedećim ciklusima liječenja ili primjena odgovarajućih simptomatskih mjera (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javljale su se s manjom učestalošću kad su bolesnici profilaktički primali G-CSF. Bolesnici liječeni s TCF moraju profilaktički primiti G-CSF da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TCF moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija rjeđe su zabilježene ako su bolesnici dobivali primarnu G-CSF profilaksu. U bolesnika liječenih s TAC adjuvantnom terapijom treba razmotriti primjenu primarne G-CSF profilakse da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TAC moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Reakcije preosjetljivosti

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog reakcija preosjetljivosti, pogotovo tijekom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta nakon početka primjene infuzije docetaksela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Ako se reakcije preosjetljivosti pojave u obliku blažih simptoma, poput crvenila praćenog osjećajem vrućine ili lokalnih reakcija na koži, to ne zahtijeva prekid terapije. Međutim, kod pojave teških reakcija poput teške hipotenzije, bronhospazma ili generaliziranog osipa/eritema potrebno je odmah prekinuti primjenu docetaksela i primijeniti odgovarajuće liječenje. Bolesnici u kojih su se razvile teške reakcije preosjetljivosti ne smiju se ponovo liječiti docetakselom.

Kožne reakcije

Primijećen je lokalizirani eritem na koži ekstremiteta (na dlanovima i tabanima) s edemom popraćenim deskvamacijom. Zabilježeni su teški simptomi kao što su erupcije praćene deskvamacijom koji su uzrokovali prekid ili prestanak terapije docetakselom (vidjeti dio 4.2).

Retencija tekućine

Bolesnike s teškom retencijom tekućine, poput pleuralnog i perikardijalnog izljeva te ascitesa, treba pažljivo nadzirati.

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distress sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodom. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju prijavljeni su slučajevi radijacijskog pneumonitisa. Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći plućni simptomi, bolesnike treba pažljivo nadzirati, odmah provesti pretrage i odgovarajuće liječiti. Preporučuje se privremeni prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rano uvođenje mjera suportivne skrbi može pridonijeti poboljšanju bolesnikova stanja. Mora se pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja docetakselom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika koji su primali docetaksel u dozi od 100 mg/m² kao jedinu terapiju te imali vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) u serumu više od 1,5 puta veće od GGN, te serumsku alkalnu fosfatazu više od 2,5 puta veću od GGN, postoji viši rizik od razvoja teških nuspojava poput toksične smrti uključujući sepsu i gastrointestinalno krvarenje koje može biti fatalno, febrilne neutropenije, infekcije, trombocitopenije, stomatitisa i astenije. Stoga preporučena doza docetaksela u tih bolesnika s povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije iznosi 75 mg/m², a testove funkcije jetre treba učiniti prije početka terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s razinama serumskog bilirubina > GGN i/ili ALT i AST > 3,5 puta od GGN te serumskom alkalnom fosfatazom > 6 puta od GGN, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano.

Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje adenokarcinoma želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST > 1,5 x GGN te alkalnom fosfatazom > 2,5 x GGN i bilirubinom > 1 x GGN. Za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze te se docetaksel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaksela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ne postoje dostupni podaci o liječenju docetakselom bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

Živčani sustav

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Srčana toksičnost

U bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom, posebice nakon kemoterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin), zabilježeno je zatajenje srca. Ono može biti umjereno do teško, a bilo je povezano sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici koji su kandidati za liječenje docetakselom u kombinaciji s trastuzumabom trebaju na početku liječenja obaviti osnovne pretrage srčane funkcije. Tijekom liječenja treba nastaviti kontrolirati srčanu funkciju (npr. svaka tri mjeseca) kako bi se lakše identificirali bolesnici u kojih se može razviti poremećaj srčane funkcije. Detaljnije informacije pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih docetakselom prijavljen je cistični edem makule. U bolesnika s oštećenjem vida treba odmah provesti sveobuhvatan oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira cistični edem makule, potrebno je prekinuti primjenu docetaksela i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Ostalo

Tijekom liječenja, muškarci i žene trebaju primjenjivati kontracepcijska sredstva, a muškarci i još najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonaviro, sakvinavirom, telitromicinom i vorikonazolom) (vidjeti dio 4.5).

Dodatna upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

Komplicirana neutropenija

Bolesnicima u kojih se pojavila komplicirana neutropenija (produljena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) treba razmotriti primjenu G-CSF i smanjenje doze (vidjeti dio 4.2.).

Gastrointestinalne reakcije

Simptomi poput rane pojave bolova u abdomenu i osjetljivosti na dodir, vrućice, proljeva s ili bez neutropenije, mogu biti rani znaci teške gastrointestinalne toksičnosti koju treba brzo procijeniti i liječiti.

Kongestivno zatajivanje srca

Tijekom liječenja i kasnijeg praćenja bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma kongestivnog srčanog zatajivanja. U bolesnika liječenih TAC režimom zbog karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, pokazalo se da je rizik od kongestivnog srčanog zatajenja veći tijekom prve godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Leukemija

U bolesnika liječenih docetakselom, doksorubicinom i ciklofosamidom (TAC) rizik od odgođene mijelodisplazije ili mijeloične leukemije zahtijeva hematološko praćenje.

Bolesnici s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu preživljenja bez znakova bolesti (DFS) i ukupnog preživljenja (OS), pozitivan omjer koristi i rizika TAC protokola u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Od 333 bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna u studiji liječenja karcinoma prostate, 209 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starijih, a 68 bolesnika bilo je starije od 75 godina. U bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna, incidencija promjena na noktima povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih u usporedbi s mlađim bolesnicima. Incidencija vrućice, proljeva, anoreksije i perifernog edema povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Od 300 bolesnika (221 bolesnik u fazi III ispitivanja i 79 bolesnika u fazi II ispitivanja) liječenih s docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluoruracilom u studiji koja je uključivala bolesnike s karcinomom želuca, njih 74 je bilo u dobi od 65 godina ili starijih, a 4 ih je bilo u dobi od 75 godina ili starijih. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je veća u starijih osoba u odnosu na mlađe bolesnike. Incidencija sljedećih nuspojava (svi stupnjevi): letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika koji su imali 65 ili više godina u odnosu na mlađe bolesnike. Starije osobe liječene sa TCF trebaju biti pod stalnim nadzorom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 50 vol% etanola (alkohol), odnosno do 3,95 g po bočici, što odgovara količini od 100 ml piva ili 40 ml vina po bočici.

Lijek može biti štetan za ljude koji pate od alkoholizma.

Gore navedeno treba uzeti u obzir kod trudnica, dojilja, djece i visoko rizičnih skupina bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Količina alkohola u ovom lijeku može oslabiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja pokazala su da metabolizam docetaksela može promijeniti istodobna primjena tvari koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju (i tako kompetitivno mogu inhibirati enzim) pomoću citokroma P450-3A, kao što su ciklosporin, ketokonazol i eritromicin. Kao rezultat navedenog, potreban je oprez pri istodobnom liječenju bolesnika tim lijekovima zbog mogućnosti značajne interakcije.

U slučaju kombinacije s CYP3A4 inhibitorima, učestalost nuspojava docetaksela može se povećati, kao rezultat njegovog smanjenog metabolizma. Ako se ne može izbjeći istovremena primjena snažnog CYP3A4 inhibitora (npr. ketokonazola, itrakonzola, klaritromicina, indinavira, nefazodona, nelfinavira, ritonavira, sakvinavira, telitromicina i vorikonazola), nužan je poman klinički nadzor, a može biti potrebna i prilagodba doze docetaksela za vrijeme terapije snažnim inhibitorom CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). U farmakokinetičkoj studiji na 7 bolesnika, istovremena primjena docetaksela sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, dovodi do značajnog pada u klirensu docetaksela za 49%.

Farmakokinetika docetaksela u prisustvu prednizona ispitivala se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate. Docetaksel se metabolizira putem CYP3A4 dok je poznato da prednizon inducira CYP3A4. Nije zabilježen statistički značajan učinak prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

Docetaksel se izrazito veže za proteine (> 95%). Iako mogućnost interakcije docetaksela s istodobnom primjenom drugih lijekova *in vivo* nije formalno ispitana, *in vitro* interakcije s tvarima koje se čvrsto vezuju za proteine, poput eritromicina, difenhidramina, propranolola, propafenona, fenitoina, salicilata, sulfametoksazola i natrijevog valproata, nisu utjecale na vezanje docetaksela za proteine. Osim toga, deksametazon nije utjecao na vezanje docetaksela za proteine. Docetaksel nije utjecao na vezanje digitoksina.

Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku. Ograničeni podaci iz jedine nekontrolirane studije ukazivali su na interakciju između docetaksela i karboplatina. Kada se primjenjivao zajedno s docetakselom, klirens karboplatina bio je oko 50% veći u odnosu na vrijednosti koje su ranije zabilježene u monoterapiji karboplatinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i štakora, kao i smanjenje plodnosti u štakora. Kao i drugi citostatici, docetaksel može oštetiti fetus kada se daje trudnicama. Docetaksel se, stoga, ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije striktno indicirano.

Žene u reproduktivnoj dobi koje primaju docetaksel treba savjetovati da ne planiraju trudnoću te da odmah obavijeste svog liječnika ako zatrudne.

Dojenje

Docetaksel je lipofilna tvar, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko.

Sukladno navedenom, zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, za vrijeme liječenja docetakselom dojenje se mora prekinuti.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Plodnost

Neklinička ispitivanja pokazuju da docetaksel ima genotoksične učinke i da može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

Stoga se, muškarcima liječenim docetakselom, savjetuje da ne začinju dijete do 6 mjeseci nakon završetka liječenja i da potraže savjet o konzervaciji sperme prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene lijeka za sve indikacije

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom docetaksela zabilježene su u:

- 1312 bolesnika koji su primali 100 mg/m² i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m² docetaksela kao monoterapiju,
- 258 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom,
- 406 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom,
- 92 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom,
- 255 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s kapecitabinom,
- 332 bolesnika koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 1276 bolesnika (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805 studiji) koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 300 bolesnika s adenokarcinomom želuca (221 bolesnik u fazi III studije i 79 bolesnika u fazi II) koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 174 i 251 bolesnika s karcinomom glave i vrata koji su primali docetaksel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem).

Ove su reakcije opisane prema kriterijima «NCI Common Toxicity Criteria» (stupanj 3 = G 3, stupanj 3-4 = G 3/4, stupanj 4 = G 4) i pojmovima COSTART i MedDRA. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće prijavljene nuspojave samog docetaksela su: neutropenija (koja je bila reverzibilna i nije bila kumulativna; medijan javljanja najnižih vrijednosti je bio 7 dana, a medijan trajanja teške neutropenije (< 500 stanica/mm³) je bio 7 dana), anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, proljev i astenija. Težina nuspojava docetaksela može se povećati kada se docetaksel daje u kombinaciji s drugim citostaticima.

Za kombinaciju s trastuzumabom prikazane su nuspojave (svi stupnjevi) zabilježene u $\geq 10\%$ bolesnika. Zabilježena je povećana incidencija ozbiljnih štetnih događaja (40% prema 31%) i štetnih događaja stupnja 4 (34% prema 23%) u kombinaciji s trastuzumabom u odnosu na monoterapiju docetakselom.

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) povezane s kombiniranim liječenjem s kapecitabinom zabilježene su u ispitivanju faze III u bolesnika s karcinomom dojke nakon neuspješnog liječenja antraciklinima (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin).

Kod primjene docetaksela često su primijećene sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti općenito su se javile unutar nekoliko minuta nakon početka infuzije docetaksela i uglavnom su bile blage do umjerene. Najčešće zabilježeni simptomi bili su crvenilo praćeno osjećajem vrućine, osip sa/bez svrbeža, stezanje u prsima, bol u leđima, dispneja, vrućica ili zimica. Teške reakcije karakterizirali su hipotenzija i/ili bronhospazam ili generalizirani osip/eritem (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji živčanog sustava

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Blagi do umjereni neurosenzorni znaci karakterizirani su parestezijom, dizestezijom ili boli uključujući pečenje. Neuromotorički događaji uglavnom su karakterizirani slabošću.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Zabilježene su reverzibilne kožne reakcije koje su općenito bile blage ili umjerene. Reakcije je karakterizirala pojava osipa, uključujući lokalizirane erupcije, najčešće na stopalima i šakama (uključujući teški sindrom šaka/stopalo), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, a često su bile povezane sa svrbežom. Erupcije su se općenito pojavile unutar tjedan dana nakon infuzije docetaksela. Rjeđe su zabilježeni teški simptomi poput erupcija praćenih deskvamacijom što je rijetko dovelo do prekida ili prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Teške promjene noktiju karakterizirali su hipo- ili hiperpigmentacija ponekad praćene boli i oniholizom.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene infuzije općenito su bile blage i sastojale su se od hiperpigmentacije, upale, crvenila ili suhoće kože, flebitisa ili ekstravazacije te otoka vene. Retencija tekućine uključuje pojave kao periferni edem i rjeđe pleuralni izljev, perikardijalni izljev, ascites te povećanje tjelesne težine. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može postati generalizirani s povećanjem težine za 3 kg ili više. Retencija tekućine kumulativna je po incidenciji i težini (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%; uključujući sepsu i pneumoniju, fatalno u 1,7% slučajeva)	infekcije udružene s G4 neutropenijom (G3/4: 4,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 76,4%); anemija (G3/4: 8,9%); febrilna neutropenija	trombocitopenija (G4: 0,2%)	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 5,3%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G 3: 4,1%); periferna motorna neuropatija (G 3/4: 4%); disgeuzija (teška: 0,07%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija; hipertenzija; krvarenje	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	dispneja (teška: 2,7%)		
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis (G3/4: 5,3%); proljev (G 3/4: 4%); mučnina (G 3/4: 4%); povraćanje (G 3/4: 3%)	konstipacija (teška: 0,2%); abdominalna bol (teška: 1%); gastrointestinalno krvarenje (teško 0,3%)	ezofagitis (težak: 0,4%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožna reakcija (G 3/4: 5,9%); poremećaji noktiju (teški: 2,6%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 1,4%)	artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	retencija tekućine (teška: 6,5%); astenija (teška: 11,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije; bol u prsima nekardiološke etiologije (teška: 0,4%)	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (<4%); G3/4 povećanje AST (< 3%); G3/4 povećanje ALT (< 2%)	

Opis odabranih nuspojava kod karcinoma dojke za docetaxsel 100 mg/m² u monoterapiji

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: epizode krvarenja povezane s trombocitopenijom stupnja 3/4.

Poremećaji živčanog sustava

Podaci o reverzibilnosti dostupni su među 35,3% bolesnika u kojih se razvila neurotoksičnost nakon liječenja docetaxselom 100 mg/m² u monoterapiji. Događaji su se spontano povukli unutar 3 mjeseca.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: jedan slučaj ireverzibilne alopecije na kraju ispitivanja. 73% kožnih reakcija bilo je reverzibilno unutar 21 dana.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Medijan kumulativne doze do prekida liječenja bio je veći od 1000 mg/m², a medijan vremena do reverzibilnosti retencije tekućine bilo je 16,4 tjedana (u rasponu od 0 do 42 tjedna). Pojava umjerene i teške retencije je odgođena (medijan kumulativne doze: 818,9 mg/m²) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m²); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za docetaxsel 75 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 54,2%); anemija (G3/4: 10,8%); trombocitopenija (G4: 1,7 %)	febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,8%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 2,5%)
Srčani poremećaji		aritmija (ne teška)
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 3,3%); stomatitis (G3/4: 1,7%); povraćanje (G3/4: 0,8%); proljevanje (G3/4: 1,7%)	konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožna reakcija (G3/4: 0,8%)	poremećaji noktiju (teški: 0,8%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 12,4%); retencija tekućine (teška: 0,8%); bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (< 2%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 7,8%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 91,7%); anemija (G3/4: 9,4%); febrilna neutropenija; trombocitopenija (G4: 0,8%)		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 1,2%)	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3: 0,4%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Srčani poremećaji		zatajivanje srca; aritmija (ne teška)	
Krvožilni poremećaji			hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5%); stomatitis (G3/4: 7,8%); proljevanje (G3/4: 6,2%); povraćanje (G3/4: 5%); konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (teški: 0,4%); kožna reakcija (ne teška)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 8,1%); retencija tekućine (teška: 1,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<2,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (<2,5%)	G3/4 AST povišen (<1%) G3/4 ALT povišen (<1%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 5,7%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G4: 51,5%); anemija (G3/4: 6,9%); trombocitopenija (G4: 0,5%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 2,5%)		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 3,7%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 2%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji		hipotenzija (G3/4: 0,7%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 9,6%); povraćanje (G3/4: 7,6%); proljevanje (G3/4: 6,4%); stomatitis (G3/4: 2%)	konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (teški: 0,7%) kožna reakcija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 0,5%)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 9,9%) retencija tekućine (teška: 0,7%) vrućica (G3/4: 1,2%)	reakcije na mjestu primjene infuzije; bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (2,1%); G3/4 ALT povišen (1,3%)	G3/4 AST povišen (0,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (0,3%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); febrilna neutropenija (uključujući neutropeniju povezanu s vrućicom i primjenom antibiotika) ili neutropenijska sepsa	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	parestezija; glavobolja; disgeuzija; hipoestezija	
Poremećaji oka	pojačano suzenje; konjunktivitis	
Srčani poremećaji		zatajivanje srca
Krvožilni poremećaji	limfedem	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	epistaksa; bol u ždrijelu i grkljanu; nazofaringitis, dispneja; kašalj; rinoreja	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina; proljev; povraćanje; konstipacija; stomatitis; dispepsija; abdominalna bol	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija;eritem; osip; poremećaji noktiju	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija; artralgija; bol u udovima; bol u kostima; bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija; periferni edem; pireksija; umor; upala sluznice; bol; bolest slična gripi; bol u prsima; zimica	letargija
Pretrage	porast tjelesne težine	

Opis odabranih nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

Srčani poremećaji

Simptomatsko zatajivanje srca zabilježeno je u 2,2% bolesnika koji su primili docetaksel i trastuzumab u usporedbi s 0% bolesnika koji su primili docetaksel kao monoterapiju. U skupini koja je primala docetaksel i trastuzumab 64% bolesnika prethodno je primalo antraciklin kao adjuvantno liječenje, dok je u skupini koja je primala samo docetaksel takvih bolesnika bilo 55%.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: Hematološka toksičnost bila je povećana u bolesnika koji su primali trastuzumab i docetaksel u usporedbi s bolesnicima koji su primali docetaksel u monoterapiji (32% neutropenija stupnja 3/4 u odnosu na 22%, prema kriterijima NCI-CTC). Treba uzeti u obzir da su ti podaci vjerojatno podcijenjeni jer je poznato da monoterapija docetakselom u dozi od 100 mg/m² uzrokuje neutropeniju u 97% bolesnika, u 76% stupnja 4, baziranu na najnižim vrijednostima broja krvnih stanica. Incidencija febrilne neutropenije/neutropenijske sepse također je bila povećana u bolesnika koji su liječeni Herceptinom i docetakselom (23% u odnosu na 17% bolesnika koji su liječeni samo docetakselom).

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s kapecitabinom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije		oralna kandidijaza (G3/4: <1%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 63%); anemija (G3/4: 10%)	trombocitopenija (G3/4: 3%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 1%) smanjen apetit	dehidracija (G3/4: 2%)
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (G3/4: <1%); parestezija (G3/4: <1%)	omaglica; glavobolja (G3/4: <1%); periferna neuropatija
Poremećaji oka	pojačano suzenje	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	bol u ždrijelu i grkljanu (G3/4: 2%)	dispneja (G3/4: 1%); kašalj (G3/4: <1%); epistaksa (G3/4: <1%)
Poremećaji probavnog sustava	stomatitis (G3/4: 18%); proljev (G 3/4: 14%); mučnina (G 3/4: 6%); povraćanje (G 3/4: 4%); konstipacija (G3/4: 1%); abdominalna bol (G3/4: 2%); dispepsija	bol u gornjem abdomenu suhoća usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom šaka-stopalo (G 3/4: 24%); alopecija (G 3/4: 6%); poremećaji noktiju (G 3/4: 2%)	dermatitis eritematozni osip (G 3/4: <1%) promjena boje nokta; oniholiza (G 3/4: 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 2%) artralgija (G3/4: 1%)	bol u udovima (G3/4: <1%); bol u leđima (G3/4: 1%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 3%); pireksija (G3/4: 1%); umor/slabost (G3/4: 5%); periferni edem (G3/4: 1%)	letargija; bol
Pretrage		gubitak tjelesne težine; G3/4 povećanje bilirubina u krvi (9%)

Tablični popis nuspojava kod karcinoma prostate za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 3,3%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); anemija (G3/4: 4,9%)	trombocitopenija (G3/4: 0,6%); febrilna neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 0,6%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%); disgeuzija (G3/4: 0%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%)
Poremećaji oka		pojačano suženje (G3/4: 0,6%)
Srčani poremećaji		smanjenje funkcije lijeve srčane klijetke (G3/4: 0,3%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		epistaksa (G3/4: 0%); dispneja (G3/4: 0,6%); kašalj (G3/4: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 2,4%); proljevanje (G 3/4: 1,2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%); povraćanje (G3/4: 1,2%)	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; poremećaji noktiju (ne teški)	eksfolijativni osip (G 3/4: 0,3%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija (G3/4: 0,3%) mialgija (G3/4: 0,3%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima – skupni podaci

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 2,4%); neutropenijska infekcija (G3/4: 2,6%)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija (G3/4: 3%); neutropenija (G3/4: 59,2%); trombocitopenija (G3/4: 1,6%); febrilna neutropenija (G3/4: NA)		
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija (G3/4: 0,6%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: <0,1%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%);	sinkopa (G3/4: 0%) neurotoksičnost (G3/4:0%); somnia (G3/4: 0%)
Poremećaji oka	konjunktivitis (G3/4: <0,1%)	pojačano suženje (G3/4: <0,1%);	
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,2%);	
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem vrućine (G3/4: 0,5%)	hipotenzija (G3/4: 0%); flebitis (G3/4: 0%)	limfedem (G3/4: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		kašalj (G3/4: 0%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5,0%); stomatitis (G3/4: 6,0%); povraćanje (G3/4: 4,2%); proljevanje (G3/4: 3,4%); konstipacija (G3/4: 0,5%)	abdominalna bol (G3/4: 0,4%)	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (trajna: <3%); kožna toksičnost (G3/4: 0,6%) poremećaji noktiju (G3/4: 0,4%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 0,7%) artralgija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	amenoreja (G3/4: NA)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 10,0%); vrućica (G3/4: NA); periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Pretrage		porast tjelesne težine (G3/4: 0%); gubitak tjelesne težine (G3/4: 0,2%)	

Opis odabranih nuspojava za adjuvantno liječenje za docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava

Od 84 bolesnika s perifernom senzornom neuropatijom na kraju kemoterapije, u 10 bolesnika periferna senzorna neuropatija bila je i dalje prisutna tijekom praćenja nakon kemoterapije u kliničkoj studiji karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316).

Srčani poremećaji

U studiji TAX 316, 26 bolesnika (3,5%) u TAC skupini te 17 bolesnika (2,3%) u FAC skupini doživjelo je kongestivno zatajenje srca (CHF). Svim bolesnicima, osim po jednog bolesnika u svakoj skupini, CHF je bio dijagnosticiran nakon više od 30 dana od vremena liječenja. Dva bolesnika u TAC skupini i 4 bolesnika u FAC skupini preminula su zbog zatajenja srca.

U studiji GEICAM 9805, 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini i 3 bolesnika (0,6 %) u FAC skupini razvilo je kongestivno zatajenje srca tijekom perioda praćenja. Jedan bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U studiji TAX 316, alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika u FAC skupini.

Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 96 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U GEICAM 9805 studiji, alopecija je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 49 bolesnika (9,2%) u TAC skupini i u 35 bolesnika (6,7%) u FAC skupini. Alopecija povezana s ispitivanim lijekom počela je ili se pogoršala tijekom perioda praćenja u 42 bolesnika (7,9%) u TAC skupini i u 30 bolesnika (5,8%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U studiji TAX 316, od 202 bolesnice koje su imale amenoreju na kraju kemoterapije, amenoreja je i dalje bila prisutna u njih 121 tijekom praćenja nakon kemoterapije.

U GEICAM 9805 studiji, amenoreja je i dalje bila prisutna u periodu praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U studiji TAX 316, periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika od 119 bolesnika s perifernim edemom u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika od 23 bolesnika s perifernim edemom u FAC skupini. U GEICAM 9805 studiji limfedem je i dalje bio prisutan u 4 od 5 bolesnika u TAC skupini i u 1 od 2 bolesnika u FAC skupini na kraju kemoterapije i nije se povukao tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci). Astenija je i dalje bila prisutna u periodu praćenja (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) i zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom

Nakon 10 godina praćenja u studiji TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 4 od 744 bolesnika u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika u FAC skupini. Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika u FAC skupini. Nakon 10 godina praćenja u GEICAM 9805 studiji, akutna leukemija pojavila se u 1 od 532 bolesnika (0,2%) u TAC skupini. U FAC skupini nije zabilježen niti jedan slučaj. Niti jednom bolesniku u obje skupine nije dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom.

Neutropenijske komplikacije

Sljedeća tablica prikazuje da je incidencija neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena u bolesnika koji su primali primarnu profilaksu s G-CSF nakon što je ona uvedena kao obavezna u TAC skupini – GEICAM studija.

Neutropenijske komplikacije u bolesnika koji su primali TAC terapiju s ili bez profilakse s G-CSF (GEICAM 9805)

	Bez primarne profilakse s G-CSF (n = 111) n (%)	Uz primarnu profilaksu s G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenija (stupanj 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilna neutropenija	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenijska infekcija	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenijska infekcija (stupanj 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tablični popis nuspojava za docetaxsel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji adenokarcinoma želuca

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija (G3/4: 20,9%); neutropenija (G3/4: 83,2%); trombocitopenija (G3/4: 8,8%); febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (G3/4: 1,7%)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 8,7%)	omaglica (G3/4: 2,3%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 1,3%)
Poremećaji oka		pojačano suzenje (G3/4: 0%)
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha (G3/4: 0%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje (G3/4: 19,7%); mučnina (G3/4: 16%); stomatitis (G3/4: 23,7%); povraćanje (G3/4: 14,3%)	konstipacija (G3/4: 1,0%); gastrointestinalna bol (G3/4: 1,0%) ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,7%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%)	osip praćen svrbežom (G3/4: 0,7%); promjene noktiju (G3/4: 0,7%); eksfolijacija kože (G3/4: 0%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 19,0%); vrućica (G3/4: 2,3%); retencija tekućine (teška/opasna po život: 1%)	

Opis odabranih nuspojava za docetaxel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji adenokarcinoma želuca

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se u 17,2% odnosno 13,5% bolesnika, bez obzira na primjenu G-CSF. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa u 19,3% bolesnika (10,7% ciklusa). Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se u 12,1% odnosno 3,4% bolesnika koji su profilaktički primali G-CSF i u 15,6% i 12,9% bolesnika koji nisu profilaktički primali G-CSF (vidjeti dio 4.2).

Tablični popis nuspojava za docetaxel 75 mg/m² u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom za terapiju karcinoma glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 6,3%); neutropenijska infekcija		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		bol izazvana karcinomom (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 76,3%); anemija (G3/4: 9,2%); trombocitopenija (G3/4: 5,2%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)	
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija/parosmija; periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,6%)	omaglica	
Poremećaji oka		pojačano suzenje; konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha	
Srčani poremećaji		ishemija miokarda (G3/4: 1,7%)	aritmija (G3/4: 0,6%)
Krvožilni poremećaji		venski poremećaji (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 0,6%); stomatitis (G3/4: 4,0%); proljevanje (G 3/4: 2,9%); povraćanje (G3/4: 0,6%)	konstipacija; ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 0,6%); abdominalna bol; dispepsija; gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 0,9%)	osip praćen svrbežom; suhoća kože; eksfolijacija kože (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,6%)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 3,4%); pireksija (G3/4: 0,6%); retencija tekućine; edem		
Pretrage		porast tjelesne težine	

- Indukcijska kemoterapija praćena kemoradioterapijom (TAX 324)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 3,6%)	neutropenijska infekcija	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		bol izazvana karcinomom (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 83,5%); anemija (G3/4: 12,4%); trombocitopenija (G3/4: 4,0%); febrilna neutropenija		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija/parozmija (G3/4: 0,4%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%)	omaglica (G3/4:2,0%) periferna motorna neuropatija (G3/4:0,4%)	
Poremećaji oka		pojačano suzenje	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	oštećenje sluha (G3/4:1,2%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 2,0%)	ishemija miokarda
Krvožilni poremećaji			venski poremećaji
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G 3/4: 13,9%); stomatitis (G3/4: 20,7%); povraćanje (G3/4: 8,4%); proljev (G3/4: 6,8%); ezofagitis/disfagija/odinofagija (G3/4: 12,0%); konstipacija (G3/4: 0,4%)	dispepsija (G3/4: 0,8%); gastrointestinalna bol (G3/4: 1,2%); gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%); osip praćen svrbežom	suhoća kože; deskvamacija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,4%)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3/4: 4,0%); pireksija (G3/4: 3,6%); retencija tekućine (G3/4: 1,2%); edem (G3/4: 1,2%)		
Pretrage	smanjenje tjelesne težine		porast tjelesne težine

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Pri primjeni docetaksela u kombinaciji s drugim citostaticima i/ili radioterapijom, zabilježeni su slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Zabilježene su supresija koštane srži i ostale hematološke nuspojave. Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), često udružena sa sepsom ili multiorganskim zatajenjem.

Poremećaji imunološkog sustava

Zabilježeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkog šoka, ponekad sa smrtnim ishodom.

Poremećaji živčanog sustava

Zabilježeni su rijetki slučajevi konvulzija ili prolaznog gubitka svijesti pri primjeni docetaksela. Te se reakcije ponekad pojavljuju tijekom infuzije lijeka.

Poremećaji oka

Vrlo su rijetko zabilježeni prolazni poremećaji vida (bljeskovi, svjetlucanja, skotomi) koji se tipično pojavljuju tijekom infuzije lijeka udruženi s reakcijama preosjetljivosti. Ti su poremećaji bili

reverzibilni nakon prekida infuzije. Rijetko je zabilježena pojava suzenja s/bez konjunktivitisa, poput slučajeva opstrukcije suznog kanala što rezultira prekomjernim suzenjem. U bolesnika liječenih docetakselom prijavljeni su slučajevi cističnog edema makule.

Poremećaji uha i labirinta

Zabilježeni su rijetki slučajevi ototoksičnosti, oštećenja i/ili gubitka sluha.

Srčani poremećaji

Rijetko su zabilježeni slučajevi infarkta miokarda.

Krvožilni poremećaji

Rijetko su zabilježeni venski tromboembolički događaji.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Rijetko su zabilježeni akutni respiratorni distress sindrom te slučajevi intersticijske pneumonije/pneumonitisa, intersticijske bolesti pluća, plućne fibroze i zatajenja disanja, koji su ponekad imali smrtni ishod. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju, zabilježeni su rijetki slučajevi radijacijskog pneumonitisa.

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko su zabilježeni pojava dehidracije kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, gastrointestinalna perforacija, ishemični kolitis, kolitis i neutropenijski enterokolitis. Rijetko su zabilježeni ileus i intestinalna opstrukcija.

Poremećaji jetre i žuči

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi hepatitisa, ponekad fatalnog, prvenstveno u bolesnika s već postojećim poremećajima jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko, pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes i bulozne erupcije poput eritema multiforme, Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize. U nekim su slučajevima razvoju tih učinaka mogli, uz docetaksel, doprinijeti i drugi istodobni čimbenici. Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom. Prijavljeni su slučajevi perzistentne alopecije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Zabilježeni su slučajevi insuficijencije bubrega i zatajenja bubrega. U otprilike 20% ovih slučajeva nije bilo faktora rizika za akutno zatajenje bubrega, kao što su istodobno primijenjeni nefrotoksični lijek i poremećaji probavnog sustava.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko je bio zabilježen fenomen sličan učincima zračenja. Retencija tekućine nije bila udružena s akutnim epizodama oligurije ili hipotenzije. Dehidracija i plućni edem rijetko su zabilježeni.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9 Predoziranje

Postoji malo izvješća o predoziranju. Nije poznat antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba zadržati na specijaliziranom odjelu i strogo kontrolirati vitalne funkcije. U slučajevima predoziranja može se očekivati egzacerbacija štetnih događaja. Očekivane primarne komplikacije predoziranja bile bi supresija koštane srži, periferna neurotoksičnost i mukozitis. Bolesnici moraju primiti terapiju G-CSF što je prije moguće nakon otkrivanja predoziranja. Prema potrebi treba poduzeti ostale odgovarajuće simptomatske mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citostatici, taksani, ATK oznaka: L01CD02.

Mehanizam djelovanja

Docetaksel je antineoplastik koji djeluje poticanjem skupljanja tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje što ima za posljedicu značajno smanjenje slobodnog tubulina. Vežanje docetaksela za mikrotubule ne mijenja broj protofilamenata.

In vitro ispitivanja pokazuju da docetaksel kida mikrotubularnu mrežu u stanicama, koja je neophodna za vitalne mitotičke i interfazne stanične funkcije.

Farmakodinamički učinci

Docetaksel se pokazao citotoksičnim *in vitro* prema raznim linijama mišjih i ljudskih tumorskih stanica, te prema svježe izdvojenim ljudskim tumorskim stanicama u klonogenim ispitivanjima. Docetaksel postiže visoku intracelularnu koncentraciju s dugim vremenom zadržavanja u stanicama. Osim toga, pokazalo se da je docetaksel aktivan samo na nekim linijama stanica koje imaju pojačanu ekspresiju *p*-glikoproteina kodiranog genom za višestruku rezistenciju na lijekove. Antitumorska aktivnost docetaksela je *in vivo* neovisna o rasporedu doziranja te ima širok spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti na uznapredovale tumore u mišjih i ljudskih tumorskih presadaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Karcinom dojke

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom: adjuvantno liječenje

Bolesnici s operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru primjenu docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i pozitivnim limfnim čvorovima te s KPS \geq 80%, u dobi od 18 do 70 godina. Nakon stratifikacije prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+), randomiziran je 1491 bolesnik u skupine koje će primiti ili docetaksel 75 mg/m² primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosamid 500 mg (FAC skupina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se svaka 3 tjedna, tijekom 6 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lijekovi davali su se u intravenskom bolusu na dan 1. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa u bolesnika koji su imali kompliciranu neutropeniju (febrilnu neutropeniju, produljenu neutropeniju ili infekciju). Bolesnici u TAC skupini primali su antibiotsku profilaksu s ciprofloksacinom 500 mg peroralno dvaput dnevno u trajanju od 10 dana, počevši od petog dana svakog ciklusa, ili ekvivalentni antibiotik. U obje su skupine, nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici s pozitivnim estrogenskim i/ili progesteronskim receptorima primali tamoksifen 20 mg dnevno u trajanju od 5 godina. Adjuvantno radioterapijsko liječenje

provođeno je sukladno smjernicama ustanova u kojima je provođeno ispitivanje i provedeno je u 69% bolesnika koji su primili TAC i u 72% bolesnika koji su primili FAC. Provedene su dvije privremene analize te jedna konačana analiza. Prva privremena analiza planirala se provesti 3 godine nakon datuma pri kojem je polovica bolesnika uključena u studiju. Druga privremena analiza provedena je nakon što je ukupno prijavljeno 400 DFS događaja (preživljenje bez znakova bolesti), što znači da je medijan praćenja iznosio 55 mjeseci. Konačna analiza provedena je nakon što su svi bolesnici dosegli 10 godina praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su ranije prestali biti praćeni). Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) bio je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Konačna analiza provedena je sa stvarnim medijanom praćenja od 96 mjeseci. Zabilježeno je značajno duže preživljenje bez znakova bolesti u skupini TAC u usporedbi sa skupinom FAC. Incidencija povrata bolesti u 10 godina smanjena je u bolesnika koji su primili TAC u odnosu na FAC (39% prema 45%), što znači da je apsolutni rizik smanjen za 6% ($p=0,0043$). Sveukupno preživljenje nakon 10 godina bilo je također značajno poboljšano u TAC skupini u usporedbi sa FAC skupinom (76% prema 69%), što znači da je apsolutni rizik od smrti smanjen za 7% ($p=0,002$). S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu DFS i OS, pozitivan omjer rizika i koristi TAC liječenja u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata studije.

Sveukupno, rezultati studije pokazuju pozitivan omjer koristi/rizika za TAC skupinu u usporedbi s FAC skupinom.

Podskupine bolesnika koji su liječeni TAC-om analizirane su prema prospektivno definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima.

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika	Preživljenje bez znakova bolesti			Ukupno preživljenje		
		Omjer hazarda *	95% CI	p=	Omjer hazarda *	95% CI	p=
Broj pozitivnih limfnih čvorova							
Ukupno	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

* omjer hazarda manji od 1 ukazuje da je TAC povezan s duljim preživljenjem bez znakova bolesti i ukupnim preživljenjem u usporedbi s FAC-om

Bolesnici s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima prikladni za primanje kemoterapije (GEICAM 9805)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru primjenu lijeka docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemoterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili docetaksela 75 mg/m² primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg/m² (521 bolesnik u FAC skupini), kao adjuvantnu terapiju za operabilni karcinom dojke s negativnim limfnim čvorovima i visokim rizikom povrata bolesti prema kriterijima iz St. Gallena iz 1998.g. (veličina tumora >2 cm i/ili negativni ER i PR i/ili visoki histološki/nuklearni gradus (gradus 2 do 3) i/ili dob <35 godina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se svaka 3 tjedna, tijekom 6 ciklusa. Docetaksela se primjenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lijekovi davali su se intravenski na dan 1 svaka tri tjedna. Primarna G-CSF profilaksa uvedena je kao obavezna u TAC skupini nakon što je randomizirano 230 bolesnika. Incidencija neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena je u bolesnika koji su primali primarnu profilaksu s G-CSF (vidjeti dio 4.8.). U obje skupine, nakon posljednjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici sa ER+ i/ili PgR+ tumorima, primali su tamoksifen 20 mg jednom dnevno u razdoblju do 5 godina. Adjuvantna radioterapija provedena je prema važećim

smjernicama ustanova u kojima je provedeno ispitivanje u 57,3% bolesnika koji su primali TAC terapiju i 51,2% bolesnika koji su primali FAC terapiju.

Provedene su jedna primarna i jedna dopunska analiza. Primarna analiza napravljena je nakon što su svi bolesnici imali period praćenja duži od 5 godina (medijan vremena praćenja od 77 mjeseci). Dopunska analiza provedena je nakon što su svi bolesnici dosegli 10 godina (medijan vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci) praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su ranije bili izgubljeni u praćenju). Preživljenje bez znakova bolesti (DFS) bilo je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci dokazano je značajno produljenje preživljenja bez znakova bolesti u TAC skupini u usporedbi sa bolesnicima iz FAC skupine. U bolesnika liječenih u TAC skupini, rizik povrata bolesti smanjio se za 32% u odnosu na bolesnike u FAC skupini (omjer hazarda = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Pri medijanu vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci u bolesnika liječenih u TAC skupini rizik povrata bolesti smanjio se za 16,5 % u odnosu na bolesnike liječene u FAC skupini (omjer hazarda = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS podaci nisu bili statistički značajni, ali su i dalje bili povezani s pozitivnim trendom u korist TAC skupine.

Pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci ukupno preživljenje (OS) bilo je duže u bolesnika u TAC skupini, uz 24% tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s bolesnicima u FAC skupini (omjer hazarda = 0,76, 95% CI (0,46-1,26), p = 0,29). Međutim, distribucija OS nije se značajno razlikovala u te dvije skupine.

Pri medijanu vremena praćenja od 10 godina i 5 mjeseci u bolesnika liječenih u TAC skupini rizik od smrti smanjio se za 9% u odnosu na bolesnike u FAC skupini (omjer hazarda= 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Stopa preživljenja bila je 93,7% u TAC skupini i 91,4% u FAC skupini, u točki praćenja od 8 godina te 91,3% u TAC skupini i 89% u FAC skupini, u točki praćenja od 10 godina.

Pozitivan omjer koristi i rizika za TAC u odnosu na FAC ostao je nepromijenjen.

Podskupine bolesnika liječenih TAC-om analizirane su u primarnoj analizi (pri medijanu vremena praćenja od 77 mjeseci) prema unaprijed definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima (vidjeti tablicu):

Analiza podskupina – adjuvantno liječenje bolesnika s karcinomom dojke s negativnim limfnim čvorovima (Intent-to-Treat analiza)

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika u TAC skupini	Preživljenje bez znakova bolesti	
		Omjer hazarda*	95% CI
Ukupno	539	0,68	0,49-0,93
Dobna skupina 1			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
Dobna skupina 2			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
Status hormonskih receptora			
Negativan	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivan	344	0,62	0,4-0,97
Veličina tumora			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04

Histološki gradus			
Gradus 1 (uključujući neodređeni gradus)	64	0,79	0,24-2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46-1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausalni status			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

* omjer hazarda (TAC/FAC) manji od 1 prikazuje da je TAC povezan sa dužim preživljenjem bez znakova bolesti u usporedbi sa FAC-om.

Provedene su eksploracijske analize preživljenja bez znakova bolesti u podskupini bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za kemoterapiju po kriterijima iz St.Gallena, 2009. (ITT populacija) – rezultati su prikazani u sljedećoj tablici:

	TAC	FAC	Omjer hazarda (TAC/FAC)	
Podskupine	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-vrijednost
Zadovoljena relativna indikacija za kemoterapiju ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doksorubicin i ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosfamid

CI = interval pouzdanosti;

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

^a ER/PR-negativni ili gradus 3 ili veličina tumora >5 cm

Omjer hazarda procijenjen je po Cox modelu proporcionalnog rizika s liječenom skupinom kao faktorom.

Docetaxel u monoterapiji

Provedena su dva randomizirana, komparativna ispitivanja faze III u kojima su sudjelovali bolesnici s metastatskim karcinomom dojke, od kojih je 326 bilo neuspješno liječeno alkilirajućim agensima, a 392 antraciklinima. Bolesnici su primali docetaxel u preporučenoj dozi od 100 mg/m² svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaxel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m² svaka 3 tjedna). Bez utjecaja na ukupno vrijeme preživljenja (docetaxel 15 mjeseci prema doksorubicinu 14 mjeseci, p=0,38) ili na vrijeme do progresije bolesti (docetaxel 27 tjedana prema doksorubicinu 23 tjedna, p=0,54), docetaxel je povećao stopu terapijskog odgovora (52% prema 37%, p=0,01) i skratio vrijeme do odgovora (12 tjedana prema 23 tjedna, p=0,007). Tri bolesnika koji su primali docetaxel (2%) prekinuli su liječenje zbog retencije tekućine, dok je 15 bolesnika koji su primali doksorubicin (9%) prekinulo liječenje zbog kardiotoksičnosti (tri slučaja fatalnog kongestivnog zatajenja srca).

U bolesnika koji su neuspješno liječeni antraciklinima, docetaxel se uspoređivao s kombinacijom mitomicina C i vinblastina (12 mg/m² svakih 6 tjedana i 6 mg/m² svaka 3 tjedna). Docetaxel je povećao stopu terapijskog odgovora (33% prema 12%, p<0,0001), produljio vrijeme do progresije bolesti (19 tjedana prema 11 tjedana, p=0,0004) i produljio ukupno preživljenje (11 mjeseci prema 9 mjeseci, p=0,01).

Tijekom tih dvaju ispitivanja faze III, profil sigurnosti primjene docetaksela odgovarao je profilu sigurnosti zapaženom u ispitivanjima faze II (vidjeti dio 4.8).

Provedeno je multicentrično randomizirano ispitivanje faze III otvorenog tipa kako bi se usporedile monoterapija docetakselom i terapija paklitakselom u liječenju uznapredovalog karcinoma dojke kod bolesnika prethodno liječenih antraciklinima. Ukupno 449 bolesnika dobivalo je ili docetaksel 100 mg/m² u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m² u trosatnoj infuziji. Obje vrste liječenja primjenjivane su svaka 3 tjedna.

Bez utjecaja na primarni ishod, ukupnu stopu odgovora (32% prema 25%, p=0,10), docetaksel je produljio medijan vremena do progresije bolesti (24,6 tjedana prema 15,6 tjedana; p<0,01) i medijan vremena preživljenja (15,3 mjeseca prema 12,7 mjeseci; p=0,03).

Više nuspojava stupnja 3/4 zabilježeno je u monoterapiji docetakselom (55,4%) u usporedbi s paklitakselom (23,0%).

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom

U jednom velikom randomiziranom ispitivanju faze III u koje je bilo uključeno 429 ranije neliječenih bolesnika s metastatskom bolesti, primjenjivala se kombinacija doksorubicina (50 mg/m²) s docetakselom (75 mg/m²) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²) (AC skupina). Oba kemoterapijska protokola primjenjivala su se na dan 1 svaka 3 tjedna.

- Vrijeme do progresije bolesti (TTP) bilo je značajno dulje u AT skupini naspram AC skupine, p=0,0138. Medijan TTP bio je 37,3 tjedna (95% CI: 33,4-42,1) u AT skupini i 31,9 tjedna (95% CI: 27,4-36,0) u AC skupini.
- Ukupna stopa terapijskog odgovora (ORR) bila je značajno veća u AT skupini naspram AC skupine, p=0,009. ORR je bio 59,3 % (95% CI: 52,8-65,9) u AT skupini u odnosu na 46,5% (95% CI: 39,8-53,2) u AC skupini.

U ovom je ispitivanju AT skupina u odnosu na AC skupinu pokazala veću incidenciju teške neutropenije (90% prema 68,6%), febrilne neutropenije (33,3% prema 10%), infekcije (8% prema 2,4%), proljeva (7,5% prema 1,4%), astenije (8,5% prema 2,4%) i boli (2,8% prema 0%). S druge strane, AC skupina je pokazala veću incidenciju teške anemije (15,8% prema 8,5%) nego AT skupina te veću incidenciju teške srčane toksičnosti: kongestivno zatajenje srca (3,8% prema 2,8%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) > 20% (13,1% prema 6,1%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) > 30% (6,2% prema 1,1%). Toksična smrt zabilježena je u jednog bolesnika u AT skupini (kongestivno zatajenje srca) i u 4 bolesnika u AC skupini (jedna zbog septičnog šoka i 3 zbog kongestivnog zatajenja srca).

U obje skupine kvaliteta života mjerena s pomoću EORTC upitnika bila je usporediva i stabilna tijekom liječenja i praćenja.

Docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom

Docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom ispitivao se u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i pojačanom ekspresijom HER2 koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Randomizirano je 186 bolesnika koji su primali docetaksel (100 mg/m²) s trastuzumabom ili bez trastuzumaba; 60% bolesnika ranije je primalo adjuvantnu terapiju temeljenu na antraciklinima. Docetaksel s trastuzumabom bio je efikasan neovisno o tome jesu li bolesnici prije toga primali adjuvantnu terapiju antraciklinima. Glavna test metoda za određivanje pozitivnog HER2 u ovoj temeljnoj studiji bila je imunohistokemijska metoda (IHC). Manji broj bolesnika testiran je primjenom fluorescencijske in situ hibridizacije (FISH). U ovoj studiji 87% bolesnika imalo je IHC 3+, a 95% uključenih bolesnika imalo je IHC 3+ i/ili FISH pozitivne rezultate. Rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

Parametar	Docetaksel + trastuzumab ¹ n=92	Docetaksel ¹ n=94
Stopa terapijskog odgovora (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijan trajanja odgovora (mjeseci) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = vrijeme do progresije bolesti; "ne" pokazuje da se nije moglo procijeniti ili da još nije bilo dostignuto

¹ potpuna analiza (intent-to-treat)

² procijenjeni medijan preživljenja

Docetaksel u kombinaciji s kapecitabinom

Rezultati jedne multicentrične, randomizirane, kontrolirane, kliničke studije faze III podupiru primjenu docetaksela u kombinaciji s kapecitabinom za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične terapije koja je uključivala i antracikline. U ovoj studiji randomizirano je 255 bolesnika za liječenje docetakselom (75 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m² u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) bilo je randomizirano 256 bolesnika. Preživljenje je bilo dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina (p=0,0126). Medijan preživljenja je bio 442 dana (docetaksel + kapecitabin) naspram 352 dana (samo docetaksel). Ukupna objektivna stopa terapijskog odgovora u svih randomiziranih bolesnika (prema procjeni ispitivača) bila je 41,6% (docetaksel + kapecitabin) u odnosu na 29,7% (samo docetaksel); p=0,0058. Vrijeme do progresije bolesti je bilo dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaksel + kapecitabin (p<0,0001). Medijan vremena do progresije bolesti bio je 186 dana (docetaksel + kapecitabin) u usporedbi sa 128 dana (samo docetaksel).

Karcinom nemalih stanica pluća

Bolesnici koji su ranije primali kemoterapiju s ili bez radioterapije

U ispitivanju faze III, vrijeme do progresije bolesti (12,3 tjedna prema 7 tjedana) i ukupno preživljenje bilo je u ranije liječenih bolesnika značajno dulje s docetakselom u dozi od 75 mg/m² u usporedbi s najboljom potpornom terapijom (BSC). Stopa jednogodišnjeg preživljenja bila je, također, značajno dulja u skupini s docetakselom (40%) nego u skupini s BSC (16%).

Manje su se davali morfolinski analgetici (p<0,01), nemorfolinski analgetici (p<0,01), ostali lijekovi povezani s bolesti (p=0,06) i radioterapija (p<0,01) bolesnicima koji su se liječili docetakselom 75 mg/m² nego onima iz skupine BSC.

Sveukupni terapijski odgovor bio je 6,8% u ocijenjenih bolesnika, a medijan trajanja terapijskog odgovora bio je 26,1 tjedan.

Docetaksel u kombinaciji s derivatima platine u bolesnika koji nisu ranije primali kemoterapiju

Ispitivanje faze III provedeno je na 1218 bolesnika s neoperabilnim karcinomom nemalih stanica pluća stadija IIIB ili IV s KPS od 70% ili više, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest. Bolesnici su randomizirani tako da su primali ili docetaksel (T) 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m² tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije u kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml u min) tijekom 30-60 min svaka 3 tjedna ili vinorelbin (V) 25 mg/m² primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m² na dan 1 ciklusa koji se ponavljao svaka 4 tjedna (VCis).

Preživljenje, medijan vremena do progresije bolesti i stopa terapijskog odgovora za dva kraka ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

	TCis n = 408	Vcis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljenje (primarni ishod):			
Medijan preživljenja (mjeseci)	11,3	10,1	Omjer hazarda: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
jednogodišnje preživljenje (%)	46	41	Razlika u liječenju: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
dvogodišnje preživljenje (%)	21	14	Razlika u liječenju: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Medijan vremena do progresije (tjedni):	22,0	23,0	Omjer hazarda: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Ukupna stopa odgovora (%):	31,6	24,5	Razlika u liječenju: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Korigirano za višestruku usporedbu i prilagođeno faktorima stratifikacije (stadij bolesti i regija liječenja) na osnovu podataka iz populacije bolesnika koji su se mogli procijeniti

Sekundarni ishodi uključivali su promjenu u stupnju boli, opću procjenu kvalitete života prema EuroQoL-5D, ljestvici simptoma karcinoma pluća (Lung Cancer Symptom Scale) i promjene u Karnofski izvedbenom statusu. Rezultati tih ishoda podupirali su rezultate primarnih ishoda.

Za kombinaciju docetaksel/karboplatin nije se mogla dokazati ekvivalentna ili neinferiorna djelotvornost u usporedbi s referentnom kombinacijom liječenja VCis.

Karcinom prostate

Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate refraktornim na hormonsko liječenje u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III. Ukupno 1006 bolesnika s KPS \geq 60 randomizirani su prema liječenju u sljedeće skupine:

- Docetaksel 75 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.
- Docetaksel 30 mg/m² primijenjen tjedno prvih 5 tjedana u ciklusu liječenja od 6 tjedana, tijekom 5 ciklusa.
- Mitoksantron 12 mg/m² svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.

Sva 3 kemoterapijska protokola primjenjivala su se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom u dozi od 5 mg dva puta dnevno kontinuirano.

Bolesnici koji su primali docetaksel svaka tri tjedna pokazali su značajno dulje sveukupno preživljenje u odnosu na bolesnike liječene mitoksantronom. Produljenje preživljenja u skupini koja je primala docetaksel tjedno nije bio statistički značajan u usporedbi sa kontrolnom skupinom koja je primala mitoksantron. Ishodi djelotvornosti za skupinu docetaksela u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Ishod	Docetaksel svaka 3 tjedna	Docetaksel svaki tjedan	Mitoksantron svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	335	334	337
Medijan preživljenja (mjeseci)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Omjer hazarda	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
<i>p- vrijednost</i> † *	0,0094	0,3624	--

Ishod	Docetaksel svaka 3 tjedna	Docetaksel svaki tjedan	Mitoksantron svaka 3 tjedna
Broj bolesnika	291	282	300
PSA** stopa odgovora (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
<i>p-vrijednost</i> *	0,0005	<0,0001	--
Broj bolesnika	153	154	157
Stopa smanjenja boli (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>p-vrijednost</i> *	0,0107	0,0798	--
Broj bolesnika	141	134	137
Stopa tumorskog odgovora (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p-vrijednost</i> *	0,1112	0,5853	--

[†] *Stratificirani log-rank test*

* *prag statističke značajnosti = 0,0175*

** PSA: prostata specifični antigen

Zbog činjenice da je docetaksel primijenjen svaki tjedan pokazao bolji profil sigurnosti primjene u odnosu na docetaksel primijenjen svaka 3 tjedna, moguće je da određeni bolesnici mogu imati koristi od primanja docetaksela svaki tjedan.

Nisu zabilježene statističke razlike u općoj kvaliteti života između liječenih skupina bolesnika.

Adenokarcinom želuca

Provedena je multicentrična, randomizirana studija otvorenog tipa da bi se procijenila sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji prije toga nisu primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Svih 445 bolesnika s KPS >70 liječeni su ili docetakselom (T) (75 mg/m² prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m² dnevno kroz 5 dana). Ciklus liječenja trajao je 3 tjedna za TCF skupinu i 4 tjedna za CF skupinu. Medijan broja ciklusa primijenjenih po bolesniku bio je 6 (s rasponom od 1 do 16) za TCF skupinu u odnosu na 4 (s rasponom od 1 do 12) za CF skupinu. Primarni ishod bilo je vrijeme do progresije bolesti (TTP). Rizik smanjenja progresije bio je 32,1% i bio je udružen sa značajnim produljenjem TTP (p=0,0004) u korist TCF skupine. Ukupno preživljenje bilo je također značajno dulje (p=0,0201) u korist TCF skupine s rizikom smanjenja smrtnosti od 22,7%. Rezultati djelotvornosti prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s adenokarcinomom želuca

Ishod	TCF n = 221	CF n = 224
Medijan TTP (mjeseci) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Omjer hazarda (95% CI) *p-vrijednost	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
dvogodišnja procjena (%)	18,4	8,8
Omjer hazarda (95% CI) *p-vrijednost	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ukupna stopa odgovora (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vrijednost	0,0106	
Progresija bolesti kao "najbolji ukupni odgovor" (%)	16,7	25,9

* nestratificirani log-rank test

Analize podskupina na osnovi dobi, spola i rase bile su u korist TCF skupine prema CF skupini.

Dopunjena analiza preživljenja provedena s medijanom vremena praćenja od 41,6 mjeseci nije više pokazala statistički značajnu razliku, iako je ta razlika uvijek bila u korist TCF skupine te je pokazala da se korist TCF u usporedbi s CF jasno opaža između 18 i 30 mjeseci praćenja.

Općenito, kvaliteta života (QoL) i rezultati kliničke koristi dosljedno su pokazali poboljšanje u korist TCF skupine. Bolesnici liječeni s TCF imali su do 5% dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja zdravstvenog statusa prema upitniku QLQ-C30 ($p=0,0121$) i dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja prema Karnofski izvedbenom statusu ($p=0,0088$) u usporedbi s bolesnicima liječenim s CF.

Karcinom glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)
Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) procjenjivala se u fazi III multicentrične, randomizirane studije otvorenog tipa (TAX323). U ovoj je studiji 358 bolesnika s inoperabilnim, lokalno uznapredovalim SCCHN, WHO izvedbenog statusa 0 ili 1, bilo randomizirano u jednu od dvije liječene skupine. Bolesnici u docetaksel skupini primali su docetaksel (T) 75 mg/m² nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m² te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije tijekom 5 dana. Ovaj protokol bio je primjenjivan svaka tri tjedna, tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem najmanji odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno mjerene veličine tumora) bio primijećen nakon 2 ciklusa. Na završetku kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna i maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala liječeni su radioterapijom (RT) prema smjericama ustanove u kojoj su liječeni kroz 7 tjedana (TPF/RT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna, tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno mjerene veličine tumora) bio primijećen nakon 2 ciklusa. Na kraju kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna i maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala liječeni su radioterapijom (RT) u skladu sa smjericama ustanove u kojoj su liječeni kroz 7 tjedana (PF/RT). Radioterapija zahvaćene regije provodila se ili konvencionalnim frakcioniranjem (1,8 Gy-2,0 Gy jednom dnevno, 5 dana tjedno do ukupne doze od 66 do 70 Gy), ili akceleriranim/hiperfrakcioniranim režimom zračenja (dva puta dnevno, s minimalnim razmakom između frakcija od 6 sati, 5 dana tjedno). Ukupna doza od 70 Gy preporučena je za akcelerirane protokole zračenja i 74 Gy za hiperfrakcionirane protokole. Kirurška resekcija je dopuštena nakon kemoterapije, prije ili nakon radioterapije. Bolesnici u TPF

skupini primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom 500 mg oralno dva puta dnevno tijekom 10 dana koju su počeli uzimati na peti dan svakog ciklusa, ili ekvivalentnim antibiotikom. Primarni ishod ove studije, preživljenje bez progresije bolesti (PFS), bio je značajno dulji u korist TPF skupine u odnosu na PF skupinu $p=0,0042$ (medijan PFS: 11,4 prema 8,3 mjeseci) s ukupnim medijanom praćenja od 33,7 mjeseci. Ukupni medijan preživljenja također je bio značajno dulji u TPF skupini u odnosu na PF skupinu (medijan OS: 18,6 prema 14,5 mjeseci) s rizikom smanjenja smrtnosti od 28%, $p=0,0128$. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s inoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Prilagođeni omjer hazarda (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-vrijednost	0,0042	
Medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-vrijednost	0,0128	
Najbolji ukupni odgovor na kemoterapiju (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-vrijednost	0,006	
Najbolji ukupni odgovor na liječenje tijekom studije [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- vrijednost	0,006	
Medijan trajanja odgovora na kemoterapiju ± radioterapiju (mjeseci) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p- vrijednost	0,0457	

Omjer hazarda manji od 1 daje prednost kombinaciji docetaksel + cisplatin + 5-FU

* Coxov model (prilagodba prema primarnom tumorskom mjestu, T i N kliničkom stupnju te PSWHO)

**Log-rank test

*** Hi-kvadrat test

Pokazatelji kvalitete života

Bolesnici liječeni s TPF imali su značajno manje pogoršanje ukupnog zdravstvenog stanja prema bolesnicima liječenim s PF ($p=0,01$, prema EORTC QLQ-C30 ljestvici).

Pokazatelji kliničke koristi

Ljestvica izvedbenog statusa, odnosno pomoćne ljestvice za glavu i vrat (PSS-HN), koja mjeri razumijevanje govora, sposobnost uzimanja jela u javnosti i normalnost ishrane, bile su značajno u korist TPF u odnosu na PF.

Medijan vremena do prvog pogoršanja, prema WHO izvedbenom statusu, bio je značajno dulji u TPF skupini u odnosu na PF skupinu. Stupanj intenziteta boli poboljšao se tijekom liječenja u obje skupine što ukazuje na primjereni način liječenja boli.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)

Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) bili su evaluirani u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III (TAX324). U ovom je ispitivanju, u dvije skupine bio randomiziran 501 bolesnik s lokalno uznapredovalim SCCHN, WHO izvedbenog statusa 0 ili 1. Studijska populacija uključivala je bolesnike s tehnički neoperabilnom bolešću, bolesnike s malom vjerojatnošću kirurškog izlječenja i bolesnike kod kojih se težilo očuvanju organa. Procjena djelotvornosti i sigurnosti primjene isključivo se odnosila na preživljenje kao ishod, dok se na uspješnost očuvanja organa nije formalno odnosila. Bolesnici u docetaksel skupini primali su docetaksel (T) 75 mg/m² intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od dana 1 do dana 4. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici koji nisu imali progresiju bolesti, liječeni su kemoradioterapijom (CRT) prema protokolu (TPF/CRT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od dana 1 do dana 5. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici koji nisu imali progresiju bolesti liječeni su CRT-om prema protokolu (PF/CRT).

Bolesnici u obje liječene skupine su primali CRT 7 tjedana nakon završetka indukcijske kemoterapije s minimalnim intervalom od 3 tjedna i ne kasnijim od 8 tjedana nakon početka posljednjeg ciklusa kemoterapije (dan 22 do dana 56 posljednjeg ciklusa). Tijekom radioterapije, karboplatin (AUC 1,5) se davao tjedno kao jednosatna intravenska infuzija u maksimalno 7 doza. Radioterapija je provedena na megavoltažnim uređajima uz frakcioniranje jednom dnevno (2 Gy dnevno, 5 dana tjedno kroz 7 tjedana, u ukupnoj dozi od 70-72 Gy). U bilo koje vrijeme nakon završetka CRT, mogla se razmotriti operacija primarnog sjela bolesti i/ili vrata. Svi bolesnici koji su tijekom ispitivanja bili u docetaksel skupini primali su profilaktički antibiotike. Primarni ishod djelotvornosti u ovom ispitivanju, ukupno preživljenje (OS) bilo je značajno duže (log-rank test, p=0,0058) u skupini liječenoj docetakselom u usporedbi s PF (medijan OS: 70,6 prema 30,1 mjesec), s 30 % smanjenja smrtnosti u usporedbi s PF (omjer hazarda (HR) = 0,70, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,54-0,90) uz ukupni medijan praćenja od 41,9 mjeseci. Sekundarni ishod ispitivanja, PFS, pokazao je 29% smanjenje rizika od progresije ili smrti i 22 mjeseca poboljšanja u medijanu PFS (35,5 mjeseci za TPF i 13,1 za PF). Ovo je također bilo statistički značajno s HR od 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rang test p=0,004. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Ukupni medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Omjer hazarda: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p- vrijednost	0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI)	0,71 (0,56 - 0,90)	
**p- vrijednost	0,004	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na kemoterapiju (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p- vrijednost	0,070	

Ishod	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na liječenje tijekom studije [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vrijednost	0,209	

Omjer hazarda manji od 1 daje prednost kombinaciji docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*neprilagođeni log-rank test

**neprilagođeni log-rank test, nije prilagođen višestrukim usporedbama

*** Hi-kvadrat test, nije prilagođen višestrukim usporedbama

NP- nije primjenjivo

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva docetaksela ispitivala su se u kliničkim ispitivanjima faze I u bolesnika s karcinomom nakon primjene 20 - 115 mg/m². Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama fazu od 4 minute, 36 minuta i 11,1 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Raspodjela

Nakon primjene doze od 100 mg/m² putem jednosatne infuzije, dobivena je srednja vrijednost vršne razine lijeka u plazmi od 3,7 µg/ml s odgovarajućim AUC-om od 4,6 h µg/ml. Srednje vrijednosti ukupnog klirensa i volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bile su 21 l/h/m² odnosno 113 l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ¹⁴C-docetaksela na tri osobe s karcinomom. Docetaksel se eliminirao urinom i stolicom nakon metaboliziranja s pomoću citokroma P450 putem oksidacije tercijarne butil esterske skupine, tijekom sedam dana. Urin i stolica sadržavali su 6%, odnosno 75% izlučenog radioaktivno označenog lijeka. Približno 80% radioaktivnosti u stolici izlučilo se prvih 48 sati u obliku glavnog neaktivnog metabolita i tri manja neaktivna metabolita te vrlo male količine nepromijenjenog lijeka.

Posebne populacije

Dob i spol

Populacijska farmakokinetička analiza docetaksela provedena je na 577 bolesnika. Farmakokinetički parametri određeni prema modelu bili su vrlo blizu onima iz ispitivanja faze I. Farmakokinetika docetaksela nije se promijenila zbog dobi ili spola bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U malog broja bolesnika (n=23), gdje su klinički biokemijski podaci pokazivali lagano ili srednje oštećenje jetrene funkcije (ALT, AST ≥ 1,5 puta od GGN te alkalna fosfataza ≥ 2,5 puta od GGN), ukupni klirens bio je smanjen u prosjeku 27% (vidjeti dio 4.2).

Retencija tekućine

Klirens docetaksela nije bio promijenjen u bolesnika s blagom do umjerenom retencijom tekućine, odnosno nema podataka o bolesnicima s teškom retencijom tekućine.

Kombinirana terapija

Doksorubicin

Kad se primjenjuje u kombinaciji, docetaksel ne utječe na klirens doksorubicina i razinu doksorubicinola u plazmi (metabolita doksorubicina). Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku.

Kapecitabin

U fazi I studije u kojoj se evaluirao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela i obrnuto, pokazano je da kapecitabin nema učinka na farmakokinetiku docetaksela (C_{max} i AUC) te da nema učinka docetaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR-a, relevantnog metabolita kapecitabina.

Cisplatin

Klirens docetaksela u kombiniranoj terapiji s cisplatinom bio je sličan onom nakon monoterapije. Farmakokinetički profil cisplatina primijenjenog kratko nakon infuzije docetaksela sličan je onom kad se cisplatin daje sam.

Cisplatin i 5-fluorouracil

Kombinirana primjena docetaksela, cisplatina i 5-fluorouracila u 12 bolesnika sa solidnim tumorima nije utjecala na pojedinačnu farmakokinetiku tih lijekova.

Prednizon i deksametazon

Utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog s deksametazonom kao standardnom premedikacijom ispitivao se u 42 bolesnika.

Prednizon

Nije zabilježen utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal docetaksela nije bio ispitivan.

Docetaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* mikronukleusnom testu i testu kromosomske aberacije na CHO-K1 stanicama te u *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima. Docetaksel, međutim, nije izazvao mutagenost u Ames testu ni u pokusu CHO/HGPRT mutacije gena. Ti su rezultati u skladu s farmakološkom aktivnošću docetaksela.

Neželjeni učinci na testisima, zamijećeni u ispitivanjima toksičnosti na glodavcima, pokazuju da bi docetaksel mogao oštetiti plodnost u muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80
etanol bezvodni
citratna kiselina (prilagodba pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

12 mjeseci

Nakon prvog otvaranja bočice

Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu primjenu te se treba primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu

S mikrobiološkog stanovišta, razrjeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u ne-PVC infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25°C. Infuzijska otopina treba se upotrijebiti unutar 6 sati (uključujući u to i jednosatnu intravensku infuziju bolesniku).

Nadalje, fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u uporabi, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u ne-PVC vrećici pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga, tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te ju treba ukloniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 15 ml (staklo tip I) s 10 ml koncentrata, za otopinu za infuziju, s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom te plastičnim "flip off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu ili 5 bočica lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Docetaxel Mylan je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora njime oprezno rukovati u pripremi otopina Docetaxel Mylan. Preporučuje se uporaba rukavica.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za primjenu u venu

Priprema otopine za intuziju

Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika.

Na temelju doze potrebne za bolesnika izražene u mg, iz odgovarajućeg broja bočica aseptički izvucite odgovarajući volumen koncentrata za otopinu koja sadržava 20 mg/ml docetaksela, rabeći kalibrirane štrcaljke s pričvršćenom iglom od 21G. Primjerice, za dozu od 140 mg docetaksela bit će potrebno 7 ml docetaksela u obliku koncentrata za otopinu za infuziju..

Potrebni volumen koncentrata za otopinu za infuziju treba injicirati u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži ili 5% tnu otopinu glukoze ili 0,9% tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida. Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.

Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.

Pripremljenu infuzijsku otopinu treba upotrijebiti unutar 6 sati nakon pripreve, uključujući u to vrijeme i primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C te pri normalnoj svjetlosti.

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu ili razrijeđenu otopinu za infuziju treba vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/748/005 - 1 vial
EU/1/11/748/006 - 5 vials

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela (u obliku bezvodnog docetaksela).

Jedna bočica s 1 ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 80, etanol bezvodni i citratna kiselina. Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 1 ml
5 bočica od 1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Spremno za dodavanje u infuzijsku otopinu.

Izvučite potrebnu količinu ovog koncentrata docetaksela (20 mg/ml) iz bočice i izravno ju dodajte u infuzijsku otopinu.

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Za primjenu u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Rok valjanosti razrijeđenog lijeka: vidjeti Uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/748/001 - 1 bočica
EU/1/11/748/002 - 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml sterilni koncentrat
docetaksel
Za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela (u obliku bezvodnog docetaksela).

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadržava 80 mg docetaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 80, etanol bezvodni i citratna kiselina. Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 4 ml
5 bočica od 4 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Spremno za dodavanje u infuzijsku otopinu.

Izvučite potrebnu količinu ovog koncentrata docetaksela (20 mg/ml) iz bočice i izravno ju dodajte u infuzijsku otopinu.

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Za primjenu u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Rok valjanosti lijeka u infuzijskoj vrećici: vidjeti Uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/748/003 – 1 bočica
EU/1/11/748/004 – 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml sterilni koncentrat
docetaksel
Za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

80 mg/4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela (u obliku bezvodnog docetaksela).

Jedna bočica s 10 ml koncentrata sadržava 200 mg docetaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 80, etanol bezvodni i citratna kiselina. Vidjeti Uputu o lijeku za detaljnije informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 10 ml
5 bočica od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Spremno za dodavanje u infuzijsku otopinu.

Izvučite potrebnu količinu ovog koncentrata docetaksela (20 mg/ml) iz bočice i izravno ju dodajte u infuzijsku otopinu.

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Za primjenu u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Rok valjanosti lijeka u infuzijskoj vrećici: vidjeti Uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/748/005 – 1 bočica
EU/1/11/748/006 – 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml sterilni koncentrat
docetaksel
Za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Valjanost:

4. BROJ SERIJE

Seriya:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju Docetaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
3. Kako primjenjivati Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml i za što se koristi

Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.

Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

Docetaxel Mylan Vam je propisao liječnik za liječenje karcinoma dojke, posebnih oblika karcinoma pluća (karcinom nemalih stanica pluća), karcinoma prostate, karcinoma želuca ili karcinoma glave i vrata:

- Za liječenje uznapredovalog karcinoma dojke, docetaxel se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća docetaxel se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka Docetaxel Mylan.
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka Docetaxel Mylan, obaviti ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti Docetaxel Mylan. U

slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s vidom. U slučaju problema s vidom, osobito zamagljenog vida, odmah morate otići na pregled očiju i vida.

Ako se pojave ili pogoršaju tegobe s plućima (vrućica, nedostatak zraka ili kašalj), odmah o tome obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Liječnik će možda odmah prekinuti liječenje.

Od Vas će se tražiti da uzmete premedikaciju koja se sastoji od oralnih kortikosteroida, poput deksametazona, dan prije primjene lijeka Docetaxel Mylan te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka Docetaxel Mylan, osobito alergijske reakcije i zadržavanje tekućine u tijelu (oticanje ruku, stopala, nogu ili povećanje tjelesne težine).

Tijekom liječenja možda će Vam se dati lijekovi za održavanje broja krvnih stanica.

Docetaxel Mylan sadrži alkohol. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako ste ovisni o alkoholu ili imate narušenu funkciju jetre. Također pogledajte ispod dio "Docetaxel Mylan sadrži etanol (alkohol)".

Drugi lijekovi i Docetaxel Mylan

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Naime, može se dogoditi da u tom slučaju Docetaxel Mylan ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Docetaxel Mylan NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja, jer Docetaxel Mylan može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojeti tijekom liječenja lijekom Docetaxel Mylan.

Muškarcima koji primaju Docetaxel Mylan savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije te da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaxel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Docetaxel Mylan sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 50 vol% etanola (alkohol), odnosno do 0,395 g po bočici, što odgovara količini od 10 ml piva ili 4 ml vina po bočici.

Lijek može biti štetan za ljude koji pate od alkoholizma.

Gore navedeno treba uzeti u obzir kod trudnica, dojilja, djece i visoko rizičnih skupina bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Količina alkohola u ovom lijeku može oslabiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan će Vam davati zdravstveni djelatnik.

Uobičajena doza

Doza će ovisiti o Vašoj težini i Vašem općem stanju. Liječnik će izračunati površinu Vašeg tijela u kvadratnim metrima (m²) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

Docetaxel Mylan ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primiti ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primiti infuziju svaka tri tjedna.

Vaš liječnik može mijenjati dozu i učestalost primjene lijeka ovisno o rezultatima krvnih pretraga, Vašem općem stanju i terapijskom odgovoru na Docetaxel Mylan. Osobito je važno obavijestiti liječnika u slučaju proljeva, ranica u ustima, osjećaja utrnulosti ili bockanja u udovima i povišene temperature te mu pokazati rezultate krvnih pretraga. Na osnovu tih informacija liječnik će odlučiti je li potrebno smanjiti dozu. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

O mogućim nuspojavama će Vaš liječnik razgovarati s Vama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

Najčešće prijavljivane nuspojave lijeka Docetaxel Mylan kada se primjenjuje sam su: pad broja crvenih ili bijelih krvnih stanica, gubitak kose, mučnina, povraćanje, ranice u ustima, proljev i umor.

Težina nuspojava lijeka Docetaxel Mylan može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima.

Tijekom infuzije u bolnici mogu se javiti sljedeće alergijske reakcije (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kožne reakcije, svrbež
- stezanje u prsima, otežano disanje
- vrućica ili zimica
- bol u leđima
- nizak krvni tlak.

Također se mogu javiti i teže nuspojave.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka Docetaxel Mylan mogu se pojaviti sljedeće nuspojave, a učestalost može varirati ovisno o kombinacijama lijekova koje ste primili:

Vrlo često (mogu se javiti se u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije, smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) ili bijelih krvnih stanica (koje su važne u borbi protiv infekcija) i krvnih pločica
- vrućica: ako imate povišenu temperaturu odmah obavijestite svog liječnika
- alergijske reakcije kao što je opisano gore
- gubitak apetita (anoreksija)
- nesаница
- osjećaj utrnulosti ili bockanja ili bol u zglobovima i mišićima
- glavobolja
- promjene osjeta okusa
- upala oka ili povećano suženje očiju
- oticanje uzrokovano lošom limfnom drenažom
- nedostatak zraka
- curenje iz nosa; upala grla i nosa; kašalj
- krvarenje iz nosa
- ranice u ustima
- nelagoda u trbuhu uključujući mučninu, povraćanje i proljev, zatvor
- bolovi u trbuhu
- probavne tegobe
- gubitak kose (u većini slučajeva trebao bi se vratiti normalan rast kose)
- crvenilo i oticanje dlanova ili tabana koje može uzrokovati ljuštenje kože (ovo se može također pojaviti na rukama, licu ili tijelu)
- promjena boje noktiju koji nakon toga mogu otpasti
- bolovi u mišićima; bol u leđima ili bol u kostima
- promjene ili izostanak menstrualnog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- oralna kandidijaza
- dehidracija
- omaglica
- oštećenje sluha
- pad krvnog tlaka; nepravilni ili brzi srčani otkucaji
- zatajenje srca
- upala jednjaka
- suha usta
- otežano ili bolno gutanje
- krvarenje
- povišeni jetreni enzimi (potrebne redovite krvne pretrage).

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- upala debelog crijeva, tankog crijeva; probušenje crijeva
- krvni ugrušci.

Nepoznata učestalost:

- intersticijska bolest pluća (upala pluća koja izaziva kašalj i otežano disanje. Upala pluća može se razviti i kada se docetaxel primjenjuje istodobno s radioterapijom)
- pneumonija (upala pluća)
- plućna fibroza (ožiljci i zadebljanja na plućima, praćeni nedostatkom zraka)
- zamagljen vid zbog oticanja mrežnice unutar oka (cistični edem makule)

- smanjena razina natrija u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i etiketi bočice iza 'Rok valjanosti/Valjanost'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Upotrijebite bočicu lijeka odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

S mikrobiološkog stajališta, priprema za primjenu/razrjeđivanje se mora odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

Nakon dodavanja lijeka u infuzijsku vrećicu koja nije izrađena od polivinilklorida (PVC), pripremljenu otopinu upotrijebite odmah. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika, a ne bi smjeli biti duži od 6 sati pri temperaturi ispod 25°C, uključujući u to i jednosatnu infuziju.

Fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u uporabi, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u ne-PVC vrećici pri temperaturi od 2 do 8°C.

Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te se treba ukloniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml sadrži

Djelatna tvar je docetaxel. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela (bezvodnog).

Jedna bočica sadržava 20 mg docetaksela.

Drugi sastojci su polisorbit 80, etanol, bezvodni i citratna kiselina.

Kako Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml izgleda i sadržaj pakiranja

Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

Pakiranje sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom i plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna bočica sadržava 1 ml koncentrata.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač:

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU DOCETAXEL MYLAN KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme Docetaxel Mylan infuzijske otopine.

Preporuke za sigurno rukovanje

Docetaxel je antineoplastična tvar te se njime, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora oprezno rukovati u pripremi otopine. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili infuzijska otopina dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako Docetaxel Mylan dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju

Uz ovaj lijek (Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju) koji uključuje samo 1 bočicu NEMOJTE KORISTITI druge lijekove koji sadrže docetaxel i uključuju 2 bočice (koncentrat i otapalo).

Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju NE zahtijeva prethodno razrjeđivanje otapalom te se može odmah dodati u infuzijsku vrećicu.

- Bočice su predviđene za jednokratnu primjenu te se trebaju primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika. Ponekad je potrebno više od jedne bočice Docetaxel Mylan koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se dobila doza potrebna za bolesnika. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 7 ml docetaxel koncentrata za otopinu.
- Rabeći kalibriranu štrcaljku s aseptički uvucite potrebnu količinu koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici Docetaxel Mylan, koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.

- Zatim odjednom injicirajte (jedno injiciranje) potrebni volumen koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži ili 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju. Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.
- Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.
- S mikrobiološkog stanovišta, rekonstitucija/razrjeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a infuzijsku otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.
- Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25°C. Infuzijsku otopinu treba primijeniti unutar 6 sati (uključujući u to i jednosatnu intravensku infuziju bolesniku).
- Nadalje, fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u primjeni, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u vrećici koja nije izrađena od polivinilklorida (PVC) pri temperaturi od 2 do 8°C.
- Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga, tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te se treba ukloniti.
- Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, otopinu za infuziju treba vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Zbrinjavanje

Sav otpadni materijal korišten za razrjeđivanje ili primjenu lijeka treba zbrinuti sukladno standardnim procedurama. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju Docetaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
3. Kako primjenjivati Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml i za što se koristi

Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.

Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

Docetaxel Mylan Vam je propisao liječnik za liječenje karcinoma dojke, posebnih oblika karcinoma pluća (karcinom nemalih stanica pluća), karcinoma prostate, karcinoma želuca ili karcinoma glave i vrata:

- Za liječenje uznapredovalog karcinoma dojke, docetaxel se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća docetaxel se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizonomom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka Docetaxel Mylan.
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka Docetaxel Mylan, obavite krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti Docetaxel Mylan. U

slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s vidom. U slučaju problema s vidom, osobito zamagljenog vida, odmah morate otići na pregled očiju i vida.

Ako se pojave ili pogoršaju tegobe s plućima (vrućica, nedostatak zraka ili kašalj), odmah o tome obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Liječnik će možda odmah prekinuti liječenje.

Od Vas će se tražiti da uzmete premedikaciju koja se sastoji od oralnih kortikosteroida, poput deksametazona, dan prije primjene lijeka Docetaxel Mylan te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka Docetaxel Mylan, osobito alergijske reakcije i zadržavanje tekućine u tijelu (oticanje ruku, stopala, nogu ili povećanje tjelesne težine).

Tijekom liječenja možda će Vam se dati lijekovi za održavanje broja krvnih stanica.

Docetaxel Mylan sadrži alkohol. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako ste ovisni o alkoholu ili imate narušenu funkciju jetre. Također pogledajte ispod dio "Docetaxel Mylan sadrži etanol (alkohol)".

Drugi lijekovi i Docetaxel Mylan

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Naime, može se dogoditi da u tom slučaju Docetaxel Mylan ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Docetaxel Mylan NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja, jer Docetaxel Mylan može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojeti tijekom liječenja lijekom Docetaxel Mylan.

Muškarcima koji primaju Docetaxel Mylan savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije te da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaxel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Docetaxel Mylan sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 50 vol% etanola (alkohol), odnosno do 1,58 g po bočici, što odgovara količini od 40 ml piva ili 17 ml vina po bočici.

Lijek može biti štetan za ljude koji pate od alkoholizma.

Gore navedeno treba uzeti u obzir kod trudnica, dojilja, djece i visoko rizičnih skupina bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Količina alkohola u ovom lijeku može oslabiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan će Vam davati zdravstveni djelatnik.

Uobičajena doza

Doza će ovisiti o Vašoj težini i Vašem općem stanju. Liječnik će izračunati površinu Vašeg tijela u kvadratnim metrima (m²) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

Docetaxel Mylan ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primiti ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primiti infuziju svaka tri tjedna.

Vaš liječnik može mijenjati dozu i učestalost primjene lijeka ovisno o rezultatima krvnih pretraga, Vašem općem stanju i terapijskom odgovoru na Docetaxel Mylan. Osobito je važno obavijestiti liječnika u slučaju proljeva, ranica u ustima, osjećaja utrnulosti ili bockanja u udovima i povišene temperature te mu pokazati rezultate krvnih pretraga. Na osnovu tih informacija liječnik će odlučiti je li potrebno smanjiti dozu. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

O mogućim nuspojavama će Vaš liječnik razgovarati s Vama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

Najčešće prijavljivane nuspojave lijeka Docetaxel Mylan kada se primjenjuje sam su: pad broja crvenih ili bijelih krvnih stanica, gubitak kose, mučnina, povraćanje, ranice u ustima, proljev i umor.

Težina nuspojava lijeka Docetaxel Mylan može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeutima.

Tijekom infuzije u bolnici mogu se javiti sljedeće alergijske reakcije (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kožne reakcije, svrbež
- stezanje u prsima, otežano disanje
- vrućica ili zimica
- bol u leđima
- nizak krvni tlak.

Također se mogu javiti i teže nuspojave.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka Docetaxel Mylan mogu se pojaviti sljedeće nuspojave, a učestalost može varirati ovisno o kombinacijama lijekova koje ste primili:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije, smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) ili bijelih krvnih stanica (koje su važne u borbi protiv infekcija) i krvnih pločica
- vrućica: ako imate povišenu temperaturu odmah obavijestite svog liječnika
- alergijske reakcije kao što je opisano gore
- gubitak apetita (anoreksija)
- nesаница
- osjećaj utrnulosti ili bockanja ili bol u zglobovima i mišićima
- glavobolja
- promjene osjeta okusa
- upala oka ili povećano suženje očiju
- oticanje uzrokovano lošom limfnom drenažom
- nedostatak zraka
- curenje iz nosa; upala grla i nosa; kašalj
- krvarenje iz nosa
- ranice u ustima
- nelagoda u trbuhu uključujući mučninu, povraćanje i proljev, zatvor
- bolovi u trbuhu
- probavne tegobe
- gubitak kose (u većini slučajeva trebao bi se vratiti normalan rast kose)
- crvenilo i oticanje dlanova ili tabana koje može uzrokovati ljuštenje kože (ovo se može također pojaviti na rukama, licu ili tijelu)
- promjena boje noktiju koji nakon toga mogu otpasti
- bolovi u mišićima; bol u leđima ili bol u kostima
- promjene ili izostanak menstrualnog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- oralna kandidijaza
- dehidracija
- omaglica
- oštećenje sluha
- pad krvnog tlaka; nepravilni ili brzi srčani otkucaji
- zatajenje srca
- upala jednjaka
- suha usta
- otežano ili bolno gutanje
- krvarenje
- povišeni jetreni enzimi (potrebne redovite krvne pretrage).

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- upala debelog crijeva, tankog crijeva; probušenje crijeva
- krvni ugrušci.

Nepoznata učestalost:

- intersticijska bolest pluća (upala pluća koja izaziva kašalj i otežano disanje. Upala pluća može se razviti i kada se docetaksel primjenjuje istodobno s radioterapijom)
- pneumonija (upala pluća)
- plućna fibroza (ožiljci i zadebljanja na plućima, praćeni nedostatkom zraka)
- zamagljen vid zbog oticanja mrežnice unutar oka (cistični edem makule)

- smanjena razina natrija u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i etiketi bočice iza 'Rok valjanosti/Valjanost'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Upotrijebite bočicu lijeka odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

S mikrobiološkog stajališta, priprema za primjenu/razrjeđivanje se mora odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

Nakon dodavanja lijeka u infuzijsku vrećicu koja nije izrađena od polivinilklorida (PVC), pripremljenu otopinu upotrijebite odmah. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika, a ne bi smjeli biti duži od 6 sati pri temperaturi ispod 25°C, uključujući u to i jednosatnu infuziju.

Fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u uporabi, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u ne-PVC vrećici pri temperaturi od 2 do 8°C.

Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te se treba ukloniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml sadrži

Djelatna tvar je docetaxel. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela (bezvodnog).

Jedna bočica sadržava 80 mg docetaksela.

Drugi sastojci su polisorbit 80, etanol, bezvodni i citratna kiselina.

Kako Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml izgleda i sadržaj pakiranja

Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

Pakiranje sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom i plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna bočica sadržava 4 ml koncentrata.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač:

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU DOCETAXEL MYLAN KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme Docetaxel Mylan infuzijske otopine.

Preporuke za sigurno rukovanje

Docetaxel je antineoplastična tvar te se njime, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora oprezno rukovati u pripremi otopine. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili infuzijska otopina dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako Docetaxel Mylan dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju

Uz ovaj lijek (Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju) koji uključuje samo 1 bočicu NEMOJTE KORISTITI druge lijekove koji sadrže docetaxel i uključuju 2 bočice (koncentrat i otapalo).

Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju NE zahtijeva prethodno razrjeđivanje otapalom te se može odmah dodati u infuzijsku vrećicu.

- Bočice su predviđene za jednokratnu primjenu te se trebaju primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika. Ponekad je potrebno više od jedne bočice Docetaxel Mylan koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se dobila doza potrebna za bolesnika. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 7 ml docetaxel koncentrata za otopinu.
- Rabeći kalibriranu štrcaljku s aseptički uvucite potrebnu količinu koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici Docetaxel Mylan, koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.

- Zatim, odjednom injicirajte (jedno injiciranje) potrebni volumen koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži ili 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju. Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.
- Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.
- S mikrobiološkog stanovišta, rekonstitucija/razrjeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a infuzijsku otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.
- Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25°C. Infuzijsku otopinu treba primijeniti unutar 6 sati (uključujući u to i jednosatnu intravensku infuziju bolesniku).
- Nadalje, fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u primjeni, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u vrećici koja nije izrađena od polivinilklorida (PVC) pri temperaturi od 2 do 8°C.
- Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga, tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te se treba ukloniti.
- Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, otopinu za infuziju treba vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Zbrinjavanje

Sav otpadni materijal korišten za razrjeđivanje ili primjenu lijeka treba zbrinuti sukladno standardnim procedurama. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju Docetaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, bolničkom ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
3. Kako primjenjivati Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml i za što se koristi

Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.

Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

Docetaxel Mylan Vam je propisao liječnik za liječenje karcinoma dojke, posebnih oblika karcinoma pluća (karcinom nemalih stanica pluća), karcinoma prostate, karcinoma želuca ili karcinoma glave i vrata:

- Za liječenje uznapredovalog karcinoma dojke, docetaxel se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća docetaxel se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata docetaxel se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka Docetaxel Mylan.
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka Docetaxel Mylan, obaviti ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti Docetaxel Mylan. U

slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s vidom. U slučaju problema s vidom, osobito zamagljenog vida, odmah morate otići na pregled očiju i vida.

Ako se pojave ili pogoršaju tegobe s plućima (vrućica, nedostatak zraka ili kašalj), odmah o tome obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru. Liječnik će možda odmah prekinuti liječenje.

Od Vas će se tražiti da uzmete premedikaciju koja se sastoji od oralnih kortikosteroida, poput deksametazona, dan prije primjene lijeka Docetaxel Mylan te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka Docetaxel Mylan, osobito alergijske reakcije i zadržavanje tekućine u tijelu (oticanje ruku, stopala, nogu ili povećanje tjelesne težine).

Tijekom liječenja možda će Vam se dati lijekovi za održavanje broja krvnih stanica.

Docetaxel Mylan sadrži alkohol. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako ste ovisni o alkoholu ili imate narušenu funkciju jetre. Također pogledajte ispod dio " Docetaxel Mylan sadrži etanol (alkohol)".

Drugi lijekovi i Docetaxel Mylan

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Naime, može se dogoditi da u tom slučaju Docetaxel Mylan ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Docetaxel Mylan NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja, jer Docetaxel Mylan može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojeti tijekom liječenja lijekom Docetaxel Mylan.

Muškarcima koji primaju Docetaxel Mylan savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon prestanka terapije te da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaxel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Docetaxel Mylan sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 50 vol% etanola (alkohol), odnosno do 3,95 g po bočici, što odgovara količini od 100 ml piva ili 40 ml vina po bočici.

Lijek može biti štetan za ljude koji pate od alkoholizma.

Gore navedeno treba uzeti u obzir kod trudnica, dojilja, djece i visoko rizičnih skupina bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Količina alkohola u ovom lijeku može oslabiti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan će Vam davati zdravstveni djelatnik.

Uobičajena doza

Doza će ovisiti o Vašoj težini i Vašem općem stanju. Liječnik će izračunati površinu Vašeg tijela u kvadratnim metrima (m²) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

Docetaxel Mylan ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primiti ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primiti infuziju svaka tri tjedna.

Vaš liječnik može mijenjati dozu i učestalost primjene lijeka ovisno o rezultatima krvnih pretraga, Vašem općem stanju i terapijskom odgovoru na Docetaxel Mylan. Osobito je važno obavijestiti liječnika u slučaju proljeva, ranica u ustima, osjećaja utrnulosti ili bockanja u udovima i povišene temperature te mu pokazati rezultate krvnih pretraga. Na osnovu tih informacija liječnik će odlučiti je li potrebno smanjiti dozu. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili bolničkom ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

O mogućim nuspojavama će Vaš liječnik razgovarati s Vama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja.

Najčešće prijavljivane nuspojave lijeka Docetaxel Mylan kada se primjenjuje sam su: pad broja crvenih ili bijelih krvnih stanica, gubitak kose, mučnina, povraćanje, ranice u ustima, proljev i umor.

Težina nuspojava lijeka Docetaxel Mylan može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima.

Tijekom infuzije u bolnici mogu se javiti sljedeće alergijske reakcije (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kožne reakcije, svrbež
- stezanje u prsima, otežano disanje
- vrućica ili zimica
- bol u leđima
- nizak krvni tlak.

Također se mogu javiti i teže nuspojave.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka Docetaxel Mylan mogu se pojaviti sljedeće nuspojave, a učestalost može varirati ovisno o kombinacijama lijekova koje ste primili:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije, smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) ili bijelih krvnih stanica (koje su važne u borbi protiv infekcija) i krvnih pločica
- vrućica: ako imate povišenu temperaturu odmah obavijestite svog liječnika
- alergijske reakcije kao što je opisano gore
- gubitak apetita (anoreksija)
- nesanica
- osjećaj utrnulosti ili bockanja ili bol u zglobovima i mišićima
- glavobolja
- promjene osjeta okusa
- upala oka ili povećano suženje očiju
- oticanje uzrokovano lošom limfnom drenažom
- nedostatak zraka
- curenje iz nosa; upala grla i nosa; kašalj
- krvarenje iz nosa
- ranice u ustima
- nelagoda u trbuhu uključujući mučninu, povraćanje i proljev, zatvor
- bolovi u trbuhu
- probavne tegobe
- gubitak kose (u većini slučajeva trebao bi se vratiti normalan rast kose)
- crvenilo i oticanje dlanova ili tabana koje može uzrokovati ljuštenje kože (ovo se može također pojaviti na rukama, licu ili tijelu)
- promjena boje noktiju koji nakon toga mogu otpasti
- bolovi u mišićima; bol u leđima ili bol u kostima
- promjene ili izostanak menstrualnog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripu
- dobitak ili gubitak na težini.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- oralna kandidijaza
- dehidracija
- omaglica
- oštećenje sluha
- pad krvnog tlaka; nepravilni ili brzi srčani otkucaji
- zatajenje srca
- upala jednjaka
- suha usta
- otežano ili bolno gutanje
- krvarenje
- povišeni jetreni enzimi (potrebne redovite krvne pretrage).

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- upala debelog crijeva, tankog crijeva, probušenje
- krvni ugrušci.

Nepoznata učestalost:

- intersticijska bolest pluća (upala pluća koja izaziva kašalj i otežano disanje. Upala pluća može se razviti i kada se docetaksel primjenjuje istodobno s radioterapijom)
- pneumonija (upala pluća)
- plućna fibroza (ožiljci i zadebljanja na plućima, praćeni nedostatkom zraka)

- zamagljen vid zbog oticanja mrežnice unutar oka (cistični edem makule)
- smanjena razina natrija u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i etiketi bočice iza 'Rok valjanosti/Valjanost'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Upotrijebite bočicu lijeka odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni su odgovornost korisnika.

S mikrobiološkog stajališta, priprema za primjenu/razrjeđivanje se mora odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

Nakon dodavanja lijeka u infuzijsku vrećicu koja nije izrađena od polivinilklorida (PVC), pripremljenu otopinu upotrijebite odmah. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika, a ne bi smjeli biti duži od 6 sati pri temperaturi ispod 25°C, uključujući u to i jednosatnu infuziju.

Fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u uporabi, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u ne-PVC vrećici pri temperaturi od 2 do 8°C.

Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te se treba ukloniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml sadrži

Djelatna tvar je docetaxsel. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela (bezvodnog).

Jedna bočica sadržava 200 mg docetaksela.

Drugi sastojci su polisorbit 80, etanol, bezvodni i citratna kiselina.

Kako Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml izgleda i sadržaj pakiranja

Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

Pakiranje sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom i plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna bočica sadržava 10 ml koncentrata.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu ili 5 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač:

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
France

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU DOCETAXEL MYLAN KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme Docetaxel Mylan infuzijske otopine.

Preporuke za sigurno rukovanje

Docetaxel je antineoplastična tvar te se njime, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora oprezno rukovati u pripremi otopine. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako Docetaxel Mylan koncentrat ili infuzijska otopina dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako Docetaxel Mylan dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju

Uz ovaj lijek (Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju) koji uključuje samo 1 bočicu NEMOJTE KORISTITI druge lijekove koji sadrže docetaxel i uključuju 2 bočice (koncentrat i otapalo).

Docetaxel Mylan koncentrat za otopinu za infuziju NE zahtijeva prethodno razrjeđivanje otapalom te se može odmah dodati u infuzijsku vrećicu.

- Bočice su predviđene za jednokratnu primjenu te se trebaju primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika. Ponekad je potrebno više od jedne bočice Docetaxel Mylan koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se dobila doza potrebna za bolesnika. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 7 ml docetaxel koncentrata za otopinu.
- Rabeći kalibriranu štrcaljku s aseptički uvucite potrebnu količinu koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici Docetaxel Mylan, koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.

- Zatim, odjednom injicirajte (jedno injiciranje) potrebni volumen koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži ili 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju. Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.
- Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.
- S mikrobiološkog stanovišta, rekonstitucija/razrjeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a infuzijsku otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.
- Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25°C. Infuzijsku otopinu treba primijeniti unutar 6 sati (uključujući u to i jednosatnu intravensku infuziju bolesniku).
- Nadalje, fizikalna i kemijska stabilnost infuzijske otopine u primjeni, pripremljene po propisu, dokazana je do 48 sati u vrećici koja nije izrađena od polivinilklorida (PVC) pri temperaturi od 2 do 8°C.
- Infuzijska otopina docetaksela je prezasićena, stoga, tijekom vremena može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se ne smije koristiti te se treba ukloniti.
- Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, otopinu za infuziju treba vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Zbrinjavanje

Sav otpadni materijal korišten za razrjeđivanje ili primjenu lijeka treba zbrinuti sukladno standardnim procedurama. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.