PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna jednodozna bočica TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrata sadrži docetaksel (u obliku docetaksel trihidrata) u količini koja odgovara 20 mg docetaksela (bezvodnog). Viskozna otopina sadrži 40 mg/ml docetaksela (bezvodnog).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna jednodozna bočica otapala sadrži 13% (*m/m*) 95%-tnog *V/V* etanola u vodi za injekcije (252 mg 95%-tnog *V/V* etanola).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju.
Koncentrat je bistra, viskozna, žuta do smeđežuta otopina.
Otapalo je bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom dojke

TAXOTERE 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).

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju.

TAXOTERE u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT), s ili bez prednizona ili prednizolona, indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone.

Adenokarcinom želuca

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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

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

Doziranje

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).
Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz istodobnu terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).
Za metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone, neovisno o istodobnoj primjeni prednizona ili prednizolona, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Docetaksel 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/m^2 primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i

ciklofosfamida 500 mg/m^2 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/m^2. U prvoj liniji liječenja docetaksel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m^2 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/m^2 svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m^2 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/m^2 docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m^2 cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m^2 u monoterapiji.

Karcinom prostate
Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju
Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone
Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna u 6 ciklusa. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno mogu se primjenjivati kontinuirano.

Adenokarcinom želuca
Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m^2 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/m^2 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. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m^2 cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m^2 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/m^2 i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije ciplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m^2/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/mm^3.
Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm^3 dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 i/ili sa 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2. Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m^2 i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke
U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (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/m^2 (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m^2.

Kombinacija s cisplatinom
Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m^2 primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm^3, 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/m^2. 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/m^2,
- 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/m^2. Ako se nakon toga pojave epizode kompliciranе neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m^2. U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m^2. Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm^3, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm^3. 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/m^2, 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/m^2 (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 TAXOTERE u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.
Nema relevantne primjene lijeka TAXOTERE 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).

Način primjene
Za upute o pripremi i primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

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 početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm^3.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre budući da podaci nisu dostupni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjive su 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/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm^3 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 primati 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).

Gastrointestinalne reakcije

Preporuča se oprez u bolesnika s neutropenijom, posebno u onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se većina slučajeva dogodila tijekom prvog ili drugog ciklusa liječenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Bolesnike treba pažljivo nadzirati radi ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.2, 4.4 Hematologija 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. Bolesnici koji su prethodno doživjeli reakciju preosjetljivosti na paklitaksel mogu biti pod rizikom razvoja reakcije preosjetljivosti na docetaksel, uključujući i teže reakcije preosjetljivosti. Ti bolesnici se moraju biti pobliže pratiti na početku terapije docetakselom. Bolesnici koji su prethodno doživjeli reakciju preosjetljivosti na paklitaksel mogu biti pod rizikom razvoja reakcije preosjetljivosti na docetaksel, uključujući i teže reakcije preosjetljivosti. Ti bolesnici se moraju biti pobliže pratiti na početku terapije 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).

Prijavljene su teške kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP) kod liječenja docetakselom. Bolesnike treba uputiti u znakove i simptome ozbiljnih kožnih manifestacija te ih pomno motriti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid terapije docetakselom.

Retencija tekućine

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

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distres sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodima. 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/m^2 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/m^2, 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 pivotalnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje adenokarcinoma želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST > 1,5 × GGN te alkalnom fosfatazom > 2,5 × GGN i bilirubinom > 1 × 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 procjenu 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.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad smrtonosnu), prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (vidjeti dio 4.8).
Preporučuje se na početku liječenja obaviti procjenu srčane funkcije.

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).

Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti su prijavljene kada se docetaksel primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani s pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Druge primarne zloćudne bolesti (uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i ne-Hodgkinov limfom) mogu se javiti nekoliko mjeseci ili godina nakon terapije koja uključuje docetaksel. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog pojave drugih primarnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je s docetakselom nakon prvog ili drugog ciklusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su pod rizikom od sindroma lize tumora (npr. bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, hiperuricemijom, proširenim tumorom, brzom progresijom) potrebno je pomno pratiti. Prije početka liječenja preporučeno je nadoknaditi tekućinu i sniziti visoke razine mokraćne kiseline.

Ostalo

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.6).

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

Dodatna upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

Komplicirana neutropenija

Bolesnicima u kojih se pojavila kompliciranа 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).

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

Upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke
Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju
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 stariji, 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 ≥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 ≥10% viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate osjetljivog na hormone
Od 545 bolesnika koji su primali docetaksel svaka 3 tjedna u ispitivanju liječenja karcinoma prostate osjetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 48 bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u skupini koja je primala docetaksel prijavilo je reakcije preosjetljivosti, neutropeniju, anemiju, retenciju tekućine, dispneju i promjene na noktima u usporedbi s bolesnicima u dobi mlađoj od 65 godina. Niti jedno od ovih povećanja učestalosti nije doseglo 10% razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U bolesnika koji su bili u dobi od 75 godina ili stariji, u usporedbi s mlađim bolesnicima, neutropenija, anemija, proljev, dispneja i infekcije gornjih dišnih puteva prijavljivane su s višom incidencijom (najmanje 10% višom).

Upozorenja za primjenu kod adenokarcinoma želuca
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 ≥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 13% (*m/m*) 95%-tnog *V/V* etanola (alkohola), odnosno do 252 mg 95%-tnog *V/V* etanola po bočici otapala, što odgovara količini od 6 ml piva ili 2,6 ml vina.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.

Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina kao što su bolesnici s jetrenom bolešću ili epilepsijom.

Potrebno je voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

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 decetaksela 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

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi i muškarcima koji primaju docetaksel treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da ne smiju začeti dijete te da odmah obavijeste svog liječnika ako se to dogodi.

Zbog genotoksičnog rizika docetaksela (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja

docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i 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.

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.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da docetaksel može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga muškarci liječeni docetakselom moraju potražiti 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. Količina alkohola u ovom lijeku i nuspojave lijeka mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Stoga, bolesnike treba upozoriti na mogući utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog količine alkohola i nuspojava ovog lijeka te im savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako dožive ove nuspojave tijekom liječenja.

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/m^2 i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m^2 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 (TAX 327) 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).
- 545 bolesnika (studija STAMPEDE) koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT).

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 (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥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/mm^3) 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 ≥ 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 (≥ 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).

Za kombinaciju s terapijom deprivacije androgena (ADT) i prednizonom ili prednizolonom (studija STAMPEDE), korištenjem CTCAE ljestvice ocjenjivanja, prikazani su štetni događaji koji su se javljali tijekom 6 ciklusa liječenja docetakselom i koji su imali barem 2% veću incidenciju u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu.

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 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 TAXOTERE 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		
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 sredoprsja	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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2, 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/m^2) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m^2); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za TAXOTERE 75 mg/m^2 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%);	konstipacija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
	povraćanje (G3/4: 0,8%); proljev (G3/4: 1,7%)	
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 TAXOTERE 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	
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%); proljev (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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte nuspojave**	**Česte nuspojave**	**Manje česte nuspojave**
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 TAXOTERE 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
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 TAXOTERE 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	
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 TAXOTERE 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/m^2 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 TAXOTERE 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 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 metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za TAXOTERE 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 sredoprsja		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%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava kod visokorizičnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osjetljivog na hormone za TAXOTERE 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT) (studija STAMPEDE)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte nuspojave**	**Česte nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3-4: 12 %) anemija febrilna neutropenija (G3-4: 15%)	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3-4: 1%)
Endokrini poremećaji		dijabetes (G3-4: 1%)
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	nesanica (G3: 1%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%)[a] glavobolja	omaglica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Srčani poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja (G3: 1%) kašalj (G3: 0%) infekcija gornjih dišnih puteva (G3: 1%)	faringitis (G3: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (G3: 3%) stomatitis (G3: 0%) konstipacija (G3: 0%) mučnina (G3: 1%) dispepsija bol u abdomenu (G3: 0%) vjetrovi	povraćanje (G3: 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%)[a] promjene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3-4: 2%) simptomi nalik na gripu (G3: 0%) astenija (G3: 0%) retencija tekućine	vrućica (G3: 1%) oralna kandidijaza hipokalcijemija (G3: 0%) hipofosfatemija (G3-4: 1%) hipokalijemija (G3: 0%)

[a]Iz studije GETUG AFU15

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje za TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom 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%); proljev (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%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava
U ispitivanju TAX 316 periferna senzorna neuropatija počela je tijekom perioda liječenja te je bila prisutna i tijekom perioda praćenja u 84 bolesnika (11,3%) u TAC skupini i 15 bolesnika (2%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,3%) u TAC skupini, i u 2 bolesnika (0,3%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,9%) u TAC skupini i 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Srčani poremećaji
U ispitivanju 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 ispitivanju 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. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik u TAC skupini nije imao CHF, 1 bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije, a CHF je i dalje bio prisutan u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
U ispitivanju TAX 316 alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika (92,3%) u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika (87,6%) u FAC skupini.
Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U ispitivanju GEICAM 9805 alopecija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja 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. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U ispitivanju TAX 316 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja te je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 202 od 744 bolesnice (27,2%) u TAC skupini te u 125 od 736 bolesnica (17,0%) u FAC skupini. Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina) u 121 od 744 bolesnica (16,3%) u TAC skupini i 86 bolesnica (11,7%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), amenoreja je i dalje bila prisutna u 7 bolesnica (1,3%) u TAC skupini, te u 4 bolesnice (0,8%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U ispitivanju TAX 316 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 119 od 744 bolesnika (16,0%) u TAC skupini i 23 od 736 bolesnika (3,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika (2,6%) u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika (0,5%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 11 od 744 bolesnika (1,5%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan u 6 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 astenija koja je počela tijekom perioda liječenja te je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 236 od 744 bolesnika (31,7%) u TAC skupini te u 180 od 736 bolesnika (24,5%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika (3,9%) u TAC skupini te u 16 bolesnika (2,2%) u FAC skupini.

U ispitivanju GEICAM 9805 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik (0%) u TAC skupini nije imao periferni edem te je isti zabilježen u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja bio je i dalje prisutan u periodu praćenja u 5 bolesnika (0,9%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja limfedem je i dalje bio prisutan u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Astenija koja je počela u periodu liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja, astenija je i dalje bila prisutna u 2 bolesnika (0,4%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 3 od 744 bolesnika (0,4%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Jedan bolesnik (0,1%) u TAC skupini i 1 bolesnik (0,1%) u FAC skupini preminuli su zbog akutne mijeloične leukemije (AML) tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika (0,3%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju GEICAM 9805 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 TAXOTERE 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%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (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%); 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 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		
Dobroćudne, 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; 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	
Dobroćudne, 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 suzenje	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

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Druge primarne zloćudne bolesti (nepoznata učestalost) uključujući ne-Hodgkinov limfom su prijavljene kao povezane s docetakselom u slučajevima kada se on primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom su prijavljeni (manje česta učestalost) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima raka dojke u kojima se primjenjivao docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC režim).

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.
Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (učestalost nije poznata),ponekad smrtonosnu, prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid.

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
Zabilježeni su rijetki slučajevi enterokolitisa, uključujući kolitis, ishemijski kolitis i neutropenijski enterokolitis s potencijalnim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).
Rijetke pojave dehidracije zabilježene su kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju. 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
Pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes, bulozne erupcije poput eritema multiforme i teških kožnih nuspojava poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP). Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom.
Prijavljeni su slučajevi trajne alopecije (nepoznata učestalost).

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 odzivne reakcijske upalne reakcije.
Odzivna upalna reakcija na mjestu iniciranja (ponovna pojava kožne reakcije na mjestu prethodne ekstravazacije nakon primjene docetaksela na drugom mjestu) zapažena je na mjestu prethodne ekstravazacije (učestalost nije poznata).
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 neravnoteže elektrolita. Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezijemija i hipokalcemija su uočene, obično povezane s gastrointestinalnim poremećajima, a posebice s proljevom. Prijavljen je, potencijalno smrtonosan, sindrom lize tumora (nepoznata učestalost).

Poremećaj mišićno-koštanog sustava
Miozitis je prijavljen s docetakselom (nepoznata učestalost).

<u>Prijavljivanje sumnji na nuspojavu</u>

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika 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: 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. Vezanje 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

Karcinom dojke

TAXOTERE 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/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 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 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 pozitivni 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.

		Preživljenje bez znakova bolesti			**Ukupno preživljenje**		
Podskupina bolesnika	**Broj bolesnika**	**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 TAXOTERE za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemopterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili TAXOTERE 75 mg/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 i ciklofosfamid 500 mg/m^2 (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. TAXOTERE 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.

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
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 = docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosfamid
CI = interval pouzdanost; 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.

TAXOTERE 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/m^2 svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaksel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m^2 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/m^2 svakih 6 tjedana i 6 mg/m^2 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 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 je randomizirano kako bi primili ili docetaksel 100 mg/m^2 u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m^2 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%).

TAXOTERE 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/m^2) s docetakselom (75 mg/m^2) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) (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.

TAXOTERE 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/m^2) 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

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m^2 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).

<u>*Karcinom nemalih stanica pluća*</u>

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/m^2 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 morfinski analgetici (p<0,01), ne morfinski 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/m^2 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.

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m^2 tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m^2 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/m^2 primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m^2 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 ekivalentna ili neinferiorna djelotvornost u usporedbi s referentnom kombinacijom liječenja VCis.

Karcinom prostate

Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju
Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (TAX 327). Ukupno 1006 bolesnika s KPS $\geq$ 60 randomizirani su prema liječenju u sljedeće skupine:

- Docetaksel 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.
- Docetaksel 30 mg/m^2 primijenjen tjedno prvih 5 tjedana u ciklusu liječenja od 6 tjedana, tijekom 5 ciklusa.

- Mitoksantron 12 mg/m^2 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 skupini 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)	--
p-vrijednost † *	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)
p-vrijednost *	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)
p-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)
p-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 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.

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone

STAMPEDE studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog istodobno sa standardom liječenja (terapija deprivacije androgena, ADT) u bolesnika s visokorizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranom multicentričnom ispitivanju s više skupina i više stadija (engl. multi-arm multi-stage, MAMS) s dizajnom objedinjene faze II/III (engl. seamless phase II/III design)(STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 muških bolesnika bilo je raspodijeljeno u sljedeće terapijske skupine:

- Standard liječenja + docetaksel 75 mg/m^2, primijenjen svaka 3 tjedna u 6 ciklusa
- Samo standard liječenja

Režim s docetakselom primjenjivao se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom 5 mg dva puta dnevno, kontinuirano.

Od 1776 randomiziranih bolesnika, 1086 (61%) je imalo metastatsku bolest, 362 je bilo randomizirano na docetaksel u kombinaciji sa standardom liječenja, dok je 724 primalo samo standard liječenja.

U navedenih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate, medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupinama liječenima docetakselom u odnosu na skupinu liječenu samo standardom liječenja, s 19 mjeseci dužim medijanom ukupnog preživljenja uz dodatak docetaksela standardu liječenja (omjer hazarda = 0,76, 95%CI= 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i standardom liječenja u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (STAMPEDE)

Ishod	Docetaksel + standard liječenja	Samo standard liječenja
Broj bolesnika s metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Prilagođeni omjer hazarda 95% CI p-vrijednost[a]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Preživljenje bez neuspjeha[b] Medijan (mjeseci) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Prilagođeni omjer hazarda 95% CI p-vrijednost[a]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[a] p-vrijednost izračunata iz testa omjera vjerojatnosti i prilagođena za sve stratifikacijske faktore (osim za centar i planiranu hormonsku terapiju) i stratificirana prema periodu ispitivanja

[b] Preživljenje bez neuspjeha: vrijeme od randomizacije do prvog dokaza barem jednoga od sljedećeg: biokemijski neuspjeh (definiran kao porast PSA od 50% iznad najniže vrijednosti unutar 24 tjedna i preko 4 ng/mL te potvrđen ponovnim testom ili liječenjem); progresija bolesti lokalno, u limfnim čvorovima ili u udaljenim metastazama; događaj povezan uz koštani sustav; ili smrt zbog raka prostate.

CHAARTED studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog na početku terapije deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (CHAARTED). Ukupno 790 muških bolesnika bilo je podijeljeno u 2 terapijske skupine.

- Terapija deprivacije androgena (ADT) + docetaksel 75 mg/m^2 primijenjen na početku terapije deprivacije androgena (ADT), primijenjen svaka 3 tjedna u 6 ciklusa.
- Samo terapija deprivacije androgena (ADT)

Medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupini liječenoj docetakselom nego u skupini liječenoj samo terapijom deprivacije androgena (ADT), s medijanom ukupnog preživljenja dužim za

13,6 mjeseci uz dodatak docetaksela terapiji deprivacije androgena (ADT) (omjer hazarda = 0,61; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80; p=0,0003).

Rezultati za djelotvornost u skupini koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela i terapije deprivacije androgena (ADT) u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (CHAARTED)

Ishod	**Docetaxel +ADT**	**Samo ADT**
Broj bolesnika	397	393
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)		
Svi bolesnici	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-vrijednost[a]	0,0003	--
Preživljenje bez napretka		
Medijan (mjeseci)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Prilagođeni omjer hazarda	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-vrijednost*	P<0,0001	--
PSA odgovor** u 6. mjesecu – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
PSA odgovor** u 12. mjesecu – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju[b]		
Medijan (mjeseci)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do kliničkog napretka[c]		
Medijan (mjeseci)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--

[a] Varijable vremena do događaja: Stratificirani log-rang test.
Varijable stope odgovora: Fisherov egzaktni test
* p-vrijednost u opisne svrhe.
** PSA odgovor: odgovor prostata specifičnog antigena: razina PSA <0,2 ng/mL mjerena u dva uzastopna mjerenja odvojena barem 4 tjedna.

[b] Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju = vrijeme od randomizacije do povećanja PSA ili kliničke progresije bolesti (npr. porast simptomatskih metastaza u kostima, progresija bolesti prema Kriterijima ocjene odgovora kod solidnih tumora [eng. *Response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST] ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača), neovisno o tome što se dogodi prvo.

[c] Vrijeme do kliničke progresije bolesti = vrijeme od randomizacije do kliničke progresije bolesti (tj. povećani simptomi metastaza u kostima; napredak prema RECIST kriterijima; ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača)

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/m^2 prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m^2 dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m^2 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) dvogodišnja procjena (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 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/m^2 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m^2 te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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/m^2 nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna,tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor (≥ 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) *p-vrijednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
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)	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) **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 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/m^2 intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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/m^2 kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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) *p-vrijednost	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI) **p-vrijednost	0,71 (0,56 - 0,90) 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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TAXOTERE u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, karcinom nemalih stanica pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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/m^2. Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama (terminalnu) fazu od 4 minute, 36 minuta i između 11,1 i 17,5 sati, kada se uzorkuje do 24 sata. Dodatno ispitivanje, koje je procjenjivalo farmakokinetiku docetaksela u sličnim dozama (75 – 100 mg/m^2) u bolesnika, ali tijekom duljeg vremenskog intervala (tijekom 22 dana) pokazalo je dulji srednji terminalni poluvijek eliminacije između 91 i 120 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Distribucija

Nakon primjene doze od 100 mg/m^2 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/m^2 odnosno 113 l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ^{14}C-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 genotoksičnim aneugenim mehanizmom 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

Bočica s koncentratom:
polisorbat 80
citratna kiselina.

Bočica s otapalom:
etanol 95%
voda za injekciju.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

- 2 godine.
- Pripremljena otopina koncentrata: pripremljena otopina koncentrata sadrži 10 mg/ml docetaksela i treba se upotrijebiti odmah nakon priprave. Kemijska i fizikalna stabilnost otopina koncentrata dokazana je, međutim, do 8 sati, uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8° C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).
- Infuzijska otopina: infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon priprave, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 2°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži:
- jednu jednodoznu bočicu s koncentratom i
- jednu jednodoznu bočicu s otapalom.

<u>TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju (bočica)</u>

Prozirna staklena bočica od 7 ml (staklo tip I), sa zelenim "flip-off" zatvaračem.

Bočica sadrži 0,5 ml otopine docetaksela u polisorbatu 80, koncentracije 40 mg/ml (volumen punjenja 24,4 mg/0,61 ml). Ovaj volumen punjenja utvrđen je tijekom razvoja lijeka TAXOTERE kako bi se nadoknadio gubitak tekućine kod pripreme otopine koncentrata zbog pjenjenja, adhezije na stijenku bočice i neiskoristivog volumena koji zaostaje u bočici. Ovo punjenje u suvišku osigurava da, nakon razrjeđivanja s cjelokupnim sadržajem priloženog otapala, minimalni iskoristivi volumen pripremljene

otopine koncentrata od 2 ml sadržava 10 mg/ml docetaksela, što odgovara deklariranoj količini od 20 mg/0,5 ml po bočici.

Bočica s otapalom

Prozirna staklena bočica od 7 ml (staklo tip I), s transparentnim bezbojnim "flip-off" zatvaračem.

Bočica s otapalom sadržava 1,5 ml 13%-tne (m/m) otopine 95%-tnog etanola u vodi za injekcije (volumen punjenja 1,98 ml). Dodatkom cijelog sadržaja bočice otapala sadržaju bočice TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju, dobiva se pripremljena otopina koncentrata u koncentraciji od 10 mg/ml docetaksela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

TAXOTERE je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora s njime oprezno rukovati u pripremi otopine TAXOTERE. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat, pripremljena otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom. Ako TAXOTERE koncentrat, pripremljena otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za primjenu u venu

a) Priprema Taxotere otopine koncentrata (10 mg docetaksela / ml)

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija lijeka TAXOTERE iz hladnjaka i ostavite ih na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) 5 minuta.

Rabeći štrcaljku s iglom, aseptički izvucite cjelokupni sadržaj bočice otapala za TAXOTERE djelomično okrećući bočicu otapala naopako.

Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u odgovarajuću bočicu lijeka TAXOTERE.

Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte okretanjem bočice gore-dolje tijekom najmanje 45 sekundi. Ne tresite.

Ostavite bočicu s pripremljenom otopinom koncentrata na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) oko 5 minuta, a zatim provjerite je li otopina homogena i bistra (pojava pjene je uobičajena i nakon 5 minuta zbog polisorbata 80 u sastavu).

Pripremljena otopina koncentrata sadržava 10 mg/ml docetaksela i treba se upotrijebiti odmah nakon priprave. Kemijska i fizička stabilnost otopine dokazana je, međutim, do 8 sati pri temperaturi od 2° do 8° C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

b) Priprema otopine za infuziju

Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice s pripremljenom otopinom koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na temelju potrebne doze izražene u mg, aseptički izvucite odgovarajući volumen otopine koncentrata s 10 mg/ml docetaksela iz odgovarajućeg broja bočica s pripremljenom otopinom koncentrata, koristeći graduirane štrcaljke s iglom. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 14 ml pripremljene otopine koncentrata docetaksela.

Ubrizgajte potrebni volumen pripremljene otopine koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml, koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9 %-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju.

Ako je potrebna doza veća od 200 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml.

Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili bočice polukružnim (ljuljajućim) pokretima.

TAXOTERE infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon priprave i to uz aseptičku primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C) i uobičajenom osvjetljenju.

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, pripremljena otopina koncentrata i otopina za infuziju TAXOTERE moraju biti vizualno provjerene prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječanj 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna jednodozna bočica TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrata sadrži docetaksel (u obliku docetaksel trihidrata) u količini koja odgovara 80 mg docetaksela (bezvodnog). Viskozna otopina sadrži 40 mg/ml docetaksela (bezvodnog).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna jednodozna bočica otapala sadrži 13% (*m/m*) 95%-tnog *V/V* etanola u vodi za injekcije (932 mg 95%-tnog *V/V* etanola).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju.
Koncentrat je bistra, viskozna, žuta do smeđežuta otopina.
Otapalo je bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom dojke

TAXOTERE 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).

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju.

TAXOTERE u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT), s ili bez prednizona ili prednizolona, indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone.

Adenokarcinom želuca

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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

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

Doziranje

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).
Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz istodobnu terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).
Za metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone, neovisno o istodobnoj primjeni prednizona ili prednizolona, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Docetaksel 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/m^2 primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i

ciklofosfamida 500 mg/m^2 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/m^2. U prvoj liniji liječenja docetaksel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m^2 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/m^2 svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m^2 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/m^2 docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m^2 cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m^2 u monoterapiji.

Karcinom prostate
Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone
Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna u 6 ciklusa. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno mogu se primjenjivati kontinuirano.

Adenokarcinom želuca
Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m^2 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/m^2 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. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m^2 cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m^2 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/m^2 i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije ciplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m^2/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/mm^3.
Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm^3 dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 i/ili sa 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2. Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m^2 i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke
U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (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/m^2 (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m^2.

Kombinacija s cisplatinom
Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m^2 primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm^3, 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/m^2. 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/m^2,
- 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/m^2. Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m^2. U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m^2. Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm^3, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm^3. 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/m^2, 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/m^2 (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 TAXOTERE u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.
Nema relevantne primjene lijeka TAXOTERE 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).

Način primjene.
Za upute o pripremi i primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

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 početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm^3.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre budući da podaci nisu dostupni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjive su 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/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm^3 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 primati 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).

Gastrointestinalne reakcije

Preporuča se oprez u bolesnika s neutropenijom, posebno u onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se većina slučajeva dogodila tijekom prvog ili drugog ciklusa liječenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Bolesnike treba pažljivo nadzirati radi ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.2, 4.4 Hematologija 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. Bolesnici koji su prethodno doživjeli reakciju preosjetljivosti na paklitaksel mogu biti pod rizikom razvoja reakcije preosjetljivosti na docetaksel, uključujući i teže reakcije preosjetljivosti. Ti bolesnici se moraju biti pobliže pratiti na početku terapije 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).

Prijavljene su teške kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP) kod liječenja docetakselom. Bolesnike treba uputiti u znakove i simptome ozbiljnih kožnih manifestacija te ih pomno motriti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid terapije docetakselom.

Retencija tekućine

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

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distres sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodima. 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/m^2 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/m^2, 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 pivotalnog 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.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad smrtonosnu), prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (vidjeti dio 4.8).
Preporučuje se na početku liječenja obaviti procjenu srčane funkcije.

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).

Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti su prijavljene kada se docetaksel primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani s pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Druge primarne zloćudne bolesti (uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i ne-Hodgkinov limfom) mogu se javiti nekoliko mjeseci ili godina nakon terapije koja uključuje docetaksel. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog pojave drugih primarnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je s docetakselom nakon prvog ili drugog ciklusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su pod rizikom od sindroma lize tumora (npr. bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, hiperuricemijom, proširenim tumorom, brzom progresijom) potrebno je pomno pratiti. Prije početka liječenja preporučeno je nadoknaditi tekućinu i sniziti visoke razine mokraćne kiseline.

Ostalo

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, 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).

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

Upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke
Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju
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 stariji, 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 ≥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 ≥10% viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate osjetljivog na hormone
Od 545 bolesnika koji su primali docetaksel svaka 3 tjedna u studiji liječenja karcinoma prostate osjetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 48 bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u skupini koja je primala docetaksel prijavilo je reakcije preosjetljivosti, neutropeniju, anemiju, retenciju tekućine, dispneju i promjene na noktima u usporedbi s bolesnicima u dobi mlađoj od 65 godina. Niti jedno od ovih povećanja učestalosti nije doseglo 10% razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U bolesnika koji su bili u dobi od 75 godina ili stariji, u usporedbi s mlađim bolesnicima, neutropenija, anemija, proljev, dispneja i infekcije gornjih dišnih puteva prijavljivane su s višom incidencijom (najmanje 10% višom).

Upozorenja za primjenu kod adenokarcinoma želuca
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 ≥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 13% (*m/m*) 95%-tnog *V/V* etanola (alkohola), odnosno do 932 mg 95%-tnog *V/V* etanola po bočici otapala, što odgovara količini od 23 ml piva ili 9,5 ml vina.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.

Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina kao što su bolesnici s jetrenom bolešću ili epilepsijom.

Potrebno je voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

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 decetaksela 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

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi i muškarcima koji primaju docetaksel treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da ne smiju začeti dijete te da odmah obavijeste svog liječnika ako se to dogodi.

Zbog genotoksičnog rizika docetaksela (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja

docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i 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.

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.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da docetaksel može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga muškarci liječeni docetakselom moraju potražiti 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. Količina alkohola u ovom lijeku i nuspojave lijeka mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Stoga, bolesnike treba upozoriti na mogući utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog količine alkohola i nuspojava ovog lijeka te im savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako dožive ove nuspojave tijekom liječenja.

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/m^2 i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m^2 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 (TAX 327) 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).
- 545 bolesnika (studija STAMPEDE) koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT).

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 (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥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/mm^3) 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 ≥ 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 (≥ 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).

Za kombinaciju s terapijom deprivacije androgena (ADT) i prednizonom ili prednizolonom (studija STAMPEDE), korištenjem CTCAE ljestvice ocjenjivanja, prikazani su štetni događaji koji su se javljali tijekom 6 ciklusa liječenja docetakselom i koji su imale barem 2% veću incidenciju u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu.

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 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 TAXOTERE 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		
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 sredoprsja	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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2, 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/m^2) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m^2); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za TAXOTERE 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

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
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 TAXOTERE 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	
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%); proljev (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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 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
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 TAXOTERE 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	
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 TAXOTERE 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/m^2 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 TAXOTERE 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 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 metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za TAXOTERE 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 sredoprsja		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%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava kod visokorizičnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osjetljivog na hormone za TAXOTERE 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT) (studija STAMPEDE)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte nuspojave**	**Česte nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3-4: 12 %) anemija febrilna neutropenija (G3-4: 15%)	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3-4: 1%)
Endokrini poremećaji		dijabetes (G3-4: 1%)
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	nesanica (G3: 1%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%)[a] glavobolja	omaglica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Srčani poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja (G3: 1%) kašalj (G3: 0%) infekcija gornjih dišnih puteva (G3: 1%)	faringitis (G3: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (G3: 3%) stomatitis (G3: 0%) konstipacija (G3: 0%) mučnina (G3: 1%) dispepsija bol u abdomenu (G3: 0%) vjetrovi	povraćanje (G3: 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%)[a] promjene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3-4: 2%) simptomi nalik na gripu (G3: 0%) astenija (G3: 0%) retencija tekućine	vrućica (G3: 1%) oralna kandidijaza hipokalcijemija (G3: 0%) hipofosfatemija (G3-4: 1%) hipokalijemija (G3: 0%)

[a]Iz studije GETUG AFU15

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje za TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom 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%); proljev (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%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava
U ispitivanju TAX 316 periferna senzorna neuropatija počela je tijekom perioda liječenja te je bila prisutna i tijekom perioda praćenja u 84 bolesnika (11,3%) u TAC skupini i 15 bolesnika (2%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,3%) u TAC skupini, i u 2 bolesnika (0,3%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,9%) u TAC skupini i 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Srčani poremećaji
U ispitivanju 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 ispitivanju 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. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik u TAC skupini nije imao CHF, 1 bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije, a CHF je i dalje bio prisutan u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
U ispitivanju TAX 316 alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika (92,3%) u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika (87,6%) u FAC skupini.
Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U ispitivanju GEICAM 9805 alopecija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja 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. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U ispitivanju TAX 316 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja te je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 202 od 744 bolesnice (27,2%) u TAC skupini te u 125 od 736 bolesnica (17,0%) u FAC skupini. Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina) u 121 od 744 bolesnica (16,3%) u TAC skupini i 86 bolesnica (11,7%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), amenoreja je i dalje bila prisutna u 7 bolesnica (1,3%) u TAC skupini, te u 4 bolesnice (0,8%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U ispitivanju TAX 316 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 119 od 744 bolesnika (16,0%) u TAC skupini i 23 od 736 bolesnika (3,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika (2,6%) u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika (0,5%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 11 od 744 bolesnika (1,5%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan u 6 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 astenija koja je počela tijekom perioda liječenja te je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 236 od 744 bolesnika (31,7%) u TAC skupini te u 180 od 736 bolesnika (24,5%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika (3,9%) u TAC skupini te u 16 bolesnika (2,2%) u FAC skupini.

U ispitivanju GEICAM 9805 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik (0%) u TAC skupini nije imao periferni edem te je isti zabilježen u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja bio je i dalje prisutan u periodu praćenja u 5 bolesnika (0,9%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja limfedem je i dalje bio prisutan u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Astenija koja je počela u periodu liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja, astenija je i dalje bila prisutna u 2 bolesnika (0,4%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 3 od 744 bolesnika (0,4%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Jedan bolesnik (0,1%) u TAC skupini i 1 bolesnik (0,1%) u FAC skupini preminuli su zbog akutne mijeloične leukemije (AML) tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika (0,3%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju GEICAM 9805 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 TAXOTERE 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%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (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%); 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 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		
Dobroćudne, 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; 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	
Dobroćudne, 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 suzenje	konjunktivitis

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Druge primarne zloćudne bolesti (nepoznata učestalost) uključujući ne-Hodgkinov limfom su prijavljene kao povezane s docetakselom u slučajevima kada se on primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom su prijavljeni (manje česta učestalost) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima raka dojke u kojima se primjenjivao docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC režim).
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.
Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (učestalost nije poznata), ponekad smrtonosnu, prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid.

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
Zabilježeni su rijetki slučajevi enterokolitisa, uključujući kolitis, ishemijski kolitis i neutropenijski enterokolitis s potencijalnim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).
Rijetke pojave dehidracije zabilježene su kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju. 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
Pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes, bulozne erupcije poput eritema multiforme i teških kožnih nuspojava poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP). Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom.
Prijavljeni su slučajevi trajne alopecije (nepoznata učestalost).

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 odzivne reakcijske upalne reakcije.
Odzivna upalna reakcija na mjestu iniciranja (ponovna pojava kožne reakcije na mjestu prethodne ekstravazacije nakon primjene docetaksela na drugom mjestu) zapažena je na mjestu prethodne ekstravazacije (učestalost nije poznata).
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 neravnoteže elektrolita. Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezijemija i hipkalcemija su uočene, obično povezane s gastrointestinalnim poremećajima, a posebice s proljevom.
Prijavljen je, potencijalno smrtonosan, sindrom lize tumora (nepoznata učestalost).

Poremećaj mišićno-koštanog sustava
Miozitis je prijavljen s docetakselom (nepoznata učestalost).

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 radnika 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: taksani, ATK oznaka: L01CD 02.

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. Vezanje 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

Karcinom dojke

TAXOTERE 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/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 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 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) bilo je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Konačna analiza provedena je sa stvarnimmedijanom 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 pozitivni 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.

		Preživljenje bez znakova bolesti			**Ukupno preživljenje**		
Podskupina bolesnika	**Broj bolesnika**	**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 TAXOTERE za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemopterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili TAXOTERE 75 mg/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 i ciklofosfamid 500 mg/m^2 (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. TAXOTERE 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.

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
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 = 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.

TAXOTERE 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/m^2 svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaksel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m^2 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/m^2 svakih 6 tjedana i 6 mg/m^2 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 je randomizirano kako bi primili ili docetaksel 100 mg/m^2 u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m^2 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%).

TAXOTERE 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/m^2) s docetakselom (75 mg/m^2) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) (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.

TAXOTERE 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/m^2) 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

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m^2 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).

<u>*Karcinom nemalih stanica pluća*</u>

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/m^2 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 morfinski analgetici (p<0,01), nemorfinski 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/m^2 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.

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m^2 tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m^2 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/m^2 primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m^2 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

Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju
Sigurnost i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (TAX 327). Ukupno 1006 bolesnika s KPS ≥ 60 randomizirani su prema liječenju u sljedeće skupine:

- Docetaksel 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.

- Docetaksel 30 mg/m^2 primijenjen tjedno prvih 5 tjedana u ciklusu liječenja od 6 tjedana, tijekom 5 ciklusa.
- Mitoksantron 12 mg/m^2 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 skupini 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)	--
p-vrijednost † *	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)
p-vrijednost *	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)
p-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)
p-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.

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone

STAMPEDE studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog istodobno sa standardom liječenja (terapija deprivacije androgena, ADT) u bolesnika s visokorizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji s više skupina i više stadija (engl. multi-arm multi-stage, MAMS) s dizajnom objedinjene faze II/III (engl. seamless phase II/III design)(STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 muških bolesnika bilo je raspodijeljeno u sljedeće terapijske skupine:

- Standard liječenja + docetaksel 75 mg/m^2, primijenjen svaka 3 tjedna u 6 ciklusa
- Samo standard liječenja

Režim s docetakselom primjenjivao se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom 5 mg dva puta dnevno, kontinuirano.
Od 1776 randomiziranih bolesnika, 1086 (61%) je imalo metastatsku bolest, 362 je bilo randomizirano na docetaksel u kombinaciji sa standardom liječenja, dok je 724 primalo samo standard liječenja.

U navedenih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate, medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupinama liječenima docetakselom u odnosu na skupinu liječenu samo standardom liječenja, s 19 mjeseci dužim medijanom ukupnog preživljenja uz dodatak docetaksela standardu liječenja (omjer hazarda = 0,76, 95%CI= 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i standardom liječenja u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (STAMPEDE)

Ishod	Docetaksel + standard liječenja	Samo standard liječenja
Broj bolesnika s metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Prilagođeni omjer hazarda	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-vrijednost[a]	0,005	
Preživljenje bez neuspjeha[b]		
Medijan (mjeseci)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Prilagođeni omjer hazarda	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-vrijednost[a]	< 0,001	

[a] p-vrijednost izračunata iz testa omjera vjerojatnosti i prilagođena za sve stratifikacijske faktore (osim za centar i planiranu hormonsku terapiju) i stratificirana prema periodu ispitivanja
[b] Preživljenje bez neuspjeha: vrijeme od randomizacije do prvog dokaza barem jednoga od sljedećeg: biokemijski neuspjeh (definiran kao porast PSA od 50% iznad najniže vrijednosti unutar 24 tjedna i preko 4 ng/mL te potvrđen ponovnim testom ili liječenjem); progresija bolesti, lokalno u limfnim čvorovima ili u udaljenim metastazama; događaj povezan uz kosštani sustav; ili smrt zbog raka prostate.

CHAARTED studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog na početku terapije deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (CHAARTED). Ukupno 790 muških bolesnika bilo je podijeljeno u 2 terapijske skupine.

- Terapija deprivacije androgena (ADT) + docetaksel 75 mg/m^2 primijenjen na početku terapije deprivacije androgena (ADT) te svaka 3 tjedna u 6 ciklusa.
- Samo terapija deprivacije androgena (ADT)

Medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupini liječenoj docetakselom nego u skupini liječenoj samo terapijom deprivacije androgena (ADT), s medijanom ukupnog preživljenja dužim za

13,6 mjeseci uz dodatak docetaksela terapiji deprivacije androgena (ADT) (omjer hazarda = 0,61; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80; p=0,0003).

Rezultati za djelotvornost u skupini koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela i terapije deprivacije androgena (ADT) u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (CHAARTED)

Ishod	**Docetaxel +ADT**	**Samo ADT**
Broj bolesnika	397	393
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)		
Svi bolesnici	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-vrijednost[a]	0,0003	--
Preživljenje bez napretka		
Medijan (mjeseci)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Prilagođeni omjer hazarda	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-vrijednost*	P<0,0001	--
PSA odgovor** u 6. mjesecu – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
PSA odgovor** u 12. mjesecu – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju[b]		
Medijan (mjeseci)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do kliničkog napretka[c]		
Medijan (mjeseci)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--

[a] Varijable vremena do događaja: Stratificirani log-rang test.
Varijable stope odgovora: Fisherov egzaktni test
* p-vrijednost u opisne svrhe.
** PSA odgovor: odgovor prostata specifičniog antigena: razina PSA <0,2 ng/mL mjerena u dva uzastopna mjerenja odvojena barem 4 tjedna.

[b] Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju = vrijeme od randomizacije do povećanja PSA ili kliničke progresije bolesti (npr. porast simptomatskih metastaza u kostima, progresija bolesti prema Kriterijima ocjene odgovora kod solidnih tumora [eng. *Response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST] ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača), neovisno o tome što se dogodi prvo.

[c] Vrijeme do kliničke progresije bolesti = vrijeme od randomizacije do kliničke progresije bolesti (tj. povećani simptomi metastaza u kostima; progresija prema RECIST kriterijima; ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača)

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/m^2 prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m^2 dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m^2 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

Primarni 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) dvogodišnja procjena (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 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 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/m^2 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m^2 te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 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

(≥ 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/m^2 nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna,tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor (≥ 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) *p-vrijednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
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)	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) **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 mjestu tumora, T i N kliničkim stadijima 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 SZO ljestvici funkcionalnoga statusa, 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, funkcionalnog statusa 0 ili 1 prema SZO ljestvici. 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/m^2 intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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/m^2 kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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 primali su 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) *p-vrijednost	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI) **p-vrijednost	0,71 (0,56 - 0,90) 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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TAXOTERE u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, karcinom nemalih stanica pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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/m^2. Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama (terminalnu) fazu od 4 minute, 36 minuta i između 11,1 i 17,5 sati, kada se uzorkuje do 24 sata. Dodatno ispitivanje, koje je procjenjivalo farmakokinetiku docetaksela u sličnim dozama (75 – 100 mg/m2) u bolesnika, ali tijekom duljeg vremenskog intervala (tijekom 22 dana) pokazalo je dulji srednji terminalni poluvijek eliminacije između 91 i 120 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Distribucija

Nakon primjene doze od 100 mg/m^2 putem jednosatne infuzije, dobivena je srednja vrijednost vršne koncentracije 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/m^2,

odnosno 113 l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ^{14}C-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 genotoksičnim aneugenim mehanizmom 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

Bočica s koncentratom:
polisorbat 80
citratna kiselina.

Bočica s otapalom:
etanol 95%
voda za injekciju.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

- 3 godine.
- Pripremljena otopina koncentrata: pripremljena otopina koncentrata sadrži 10 mg/ml docetaksela i treba se upotrijebiti odmah nakon priprave. Kemijska i fizikalna stabilnost otopina koncentrata dokazana je, međutim, do 8 sati, uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).
- Infuzijska otopina: infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon priprave, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 2°C.
Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.
Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži:
- jednu jednodoznu bočicu s koncentratom i
- jednu jednodoznu bočicu s otapalom.

<u>TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat za otopinu za infuziju (bočica)</u>

Prozirna staklena bočica od 15 ml (staklo tip I), s crvenim "flip-off" zatvaračem.

Bočica sadrži 2 ml otopine docetaksela u polisorbatu 80, koncentracije 40 mg/ml (volumen punjenja 94,4 mg/2,36 ml). Ovaj volumen punjenja utvrđen je tijekom razvoja lijeka TAXOTERE kako bi se

nadoknadio gubitak tekućine kod pripreme otopine koncentrata zbog pjenjenja, adhezije na stijenku bočice i neiskoristivog volumena koji zaostaje u bočici. Ovo punjenje u suvišku osigurava da, nakon razrjeđivanja s cjelokupnim sadržajem priloženog otapala, minimalni iskoristivi volumen pripremljene otopine koncentrata od 8 ml sadržava 10 mg/ml docetaksela, što odgovara deklariranoj količini od 80 mg/2 ml po bočici.

Bočica s otapalom

Prozirna staklena bočica od 15 ml (staklo tip I), s transparentnim bezbojnim "flip-off" zatvaračem.

Bočica s otapalom sadržava 6 ml 13%-tne (m/m) otopine 95%-tnog etanola u vodi za injekcije (volumen punjenja 7,33 ml). Dodatkom cijelog sadržaja bočice otapala sadržaju bočice TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrata za otopinu za infuziju, dobiva se pripremljena otopina koncentrata u koncentraciji od 10 mg/ml docetaksela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

TAXOTERE je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora s njime oprezno rukovati u pripremi otopine TAXOTERE. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat, pripremljena otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom. Ako TAXOTERE koncentrat, pripremljena otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za primjenu u venu

a) Priprema TAXOTERE otopine koncentrata (10 mg docetaksela / ml)

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija lijeka TAXOTERE iz hladnjaka i ostavite ih na sobnoj temperaturi (ispod 25 ºC) 5 minuta.

Rabeći štrcaljku s iglom, aseptički izvucite cjelokupni sadržaj bočice otapala za TAXOTERE djelomično okrećući bočicu otapala naopako.

Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u odgovarajuću bočicu lijeka TAXOTERE.

Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte okretanjem bočice gore-dolje tijekom najmanje 45 sekundi. Ne tresite.

Ostavite bočicu s pripremljenom otopinom koncentrata na sobnoj temperaturi (ispod 25 ºC) oko 5 minuta, a zatim provjerite je li otopina homogena i bistra (pojava pjene je uobičajena i nakon 5 minuta zbog polisorbata 80 u sastavu).

Pripremljena otopina koncentrata sadržava 10 mg/ml docetaksela i treba se upotrijebiti odmah nakon priprave. Kemijska i fizička stabilnost otopine dokazana je, međutim, do 8 sati pri temperaturi od 2º do 8º C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

b) Priprema otopine za infuziju

Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice s pripremljenom otopinom koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na temelju potrebne doze izražene u mg, aseptički izvucite odgovarajući volumen otopine koncentrata s 10 mg/ml docetaksela iz odgovarajućeg broja bočica s pripremljenom otopinom koncentrata, koristeći graduirane štrcaljke s iglom. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 14 ml pripremljene otopine koncentrata docetaksela.

Ubrizgajte potrebni volumen pripremljene otopine koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml, koja sadrži 5 %-tnu otopinu glukoze ili 0,9 %-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju.

Ako je potrebna doza veća od 200 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi od 0,74 mg/ml.

Promiješajte sadržaj infuzijske vrećice ili bočice polukružnim (ljuljajućim) pokretima.

TAXOTERE infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon priprave i to uz aseptičku primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C) i uobičajenom osvjetljenju.

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, pripremljena otopina koncentrata i otopina za infuziju TAXOTERE moraju biti vizualno provjerene prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječanj 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

l ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela (u obliku docetaksel trihidrata).

Jedna bočica s l ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna bočica koncentrata sadržava 0,5 ml (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

TAXOTERE 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).

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju.

TAXOTERE u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT), s ili bez prednizona ili prednizolona, indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone.

Adenokarcinom želuca

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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

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

Doziranje

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).
Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz istodobnu terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).
Za metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone, neovisno o istodobnoj primjeni prednizona ili prednizolona, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Docetaksel 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/m^2 primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i

ciklofosfamida 500 mg/m^2 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/m^2. U prvoj liniji liječenja docetaksel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m^2 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/m^2 svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m^2 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/m^2 docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m^2 cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m^2 u monoterapiji.

Karcinom prostate
Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone
Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna u 6 ciklusa. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno mogu se primjenjivati kontinuirano.

Adenokarcinom želuca
Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m^2 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/m^2 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. *squamous cell carcinoma of the head and neck,* SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m^2 cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m^2 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/m^2 i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije ciplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m^2/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/mm^3.
Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm^3 dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 i/ili sa 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2. Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m^2 i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke
U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (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/m^2 (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m^2.

Kombinacija s cisplatinom
Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m^2 primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm^3, 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/m^2. 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/m^2,
- 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/m^2. Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m^2. U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m^2. Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm^3, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm^3. 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 kompliciranа 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/m^2, 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/m^2 (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 TAXOTERE u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.
Nema relevantne primjene lijeka TAXOTERE 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).

Način primjene
Za upute o pripremi i primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

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 početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm^3.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre budući da podaci nisu dostupni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjive su 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/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm^3 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 primati 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).

Gastrointestinalne reakcije

Preporuča se oprez u bolesnika s neutropenijom, posebno u onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se većina slučajeva dogodila tijekom prvog ili drugog ciklusa liječenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Bolesnike treba pažljivo nadzirati radi ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.2, 4.4 Hematologija 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. Bolesnici koji su prethodno doživjeli reakciju preosjetljivosti na paklitaksel mogu biti pod rizikom razvoja reakcije preosjetljivosti na docetaksel, uključujući i teže reakcije preosjetljivosti. Ti bolesnici se moraju biti pobliže pratiti na početku terapije 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).
Prijavljene su teške kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP) povezane s liječenjem docetakselom. Bolesnike treba uputiti u znakove i simptome ozbiljnih kožnih manifestacija te ih pomno motriti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid terapije docetakselom.

Retencija tekućine

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

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distres sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodima. 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/m^2 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/m^2, 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 većim 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.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad smrtonosnu), prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (vidjeti dio 4.8).
Preporučuje se na početku liječenja obaviti procjenu srčane funkcije.

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).

Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti su prijavljene kada se docetaksel primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani s pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Druge primarne zloćudne bolesti (uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i ne-Hodgkinov limfom) mogu se javiti nekoliko mjeseci ili godina nakon terapije koja uključuje docetaksel. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog pojave drugih primarnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je s docetakselom nakon prvog ili drugog ciklusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su pod rizikom od sindroma lize tumora (npr. bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, hiperuricemijom, proširenim tumorom, brzom progresijom) potrebno je pomno pratiti. Prije početka liječenja preporučeno je nadoknaditi tekućinu i sniziti visoke razine mokraćne kiseline.

Ostalo

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, 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).

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

Upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke
Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju
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 ≥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 ≥10% viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate osjetljivog na hormone
Od 545 bolesnika koji su primali docetaksel svaka 3 tjedna u ispitivanju liječenja karcinoma prostate osjetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 48 bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u skupini koja je primala docetaksel prijavilo je reakcije preosjetljivosti, neutropeniju, anemiju, retenciju tekućine, dispneju i promjene na noktima u usporedbi s bolesnicima u dobi mlađoj od 65 godina. Niti jedno od ovih povećanja učestalosti nije doseglo 10% razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U bolesnika koji su bili u dobi od 75 godina ili stariji, u usporedbi s mlađim bolesnicima, neutropenija, anemija, proljev, dispneja i infekcije gornjih dišnih puteva prijavljivane su s višom incidencijom (najmanje 10% višom).

Upozorenja za primjenu kod adenokarcinoma želuca
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 odbi 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 ≥ 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% bezvodnoga etanola (alkohola), odnosno do 395 mg bezvodnoga etanola po bočici, što odgovara količini od 10 ml piva ili 4 ml vina.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Potrebno je voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

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 decetaksela 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

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi i muškarcima koji primaju docetaksel treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da ne smiju začeti dijete te da odmah obavijeste svog liječnika ako se to dogodi.

Zbog genotoksičnog rizika docetaksela (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja

docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i 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.

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.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da docetaksel može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga muškarci liječeni docetakselom moraju potražiti 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. Količina alkohola u ovom lijeku i nuspojave lijeka mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Stoga, bolesnike treba upozoriti na mogući utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog količine alkohola i nuspojava ovog lijeka te im savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako dožive ove nuspojave tijekom liječenja.

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/m^2 i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m^2 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 (TAX 327) 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).
- 545 bolesnika (studija STAMPEDE) koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT).

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 (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥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/mm^3) 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 ≥ 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 (≥ 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).

Za kombinaciju s terapijom deprivacije androgena (ADT) i prednizonom ili prednizolonom (studija STAMPEDE), korištenjem CTCAE ljestvice ocjenjivanja, prikazani su štetni događaji koji su se javljali tijekom 6 ciklusa liječenja docetakselom i koji su imali barem 2% veću incidenciju u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu.

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 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 TAXOTERE 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		
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 sredoprsja	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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2, 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/m^2) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m^2); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za TAXOTERE 75 mg/m^2 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%);	konstipacija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
	povraćanje (G3/4: 0,8%); proljev (G3/4: 1,7%)	
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 TAXOTERE 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	
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%); proljev (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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 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
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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 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	
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 TAXOTERE 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

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/m^2 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).

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%.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za TAXOTERE 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 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 metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za TAXOTERE 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 sredoprsja		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%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava kod visokorizičnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osjetljivog na hormone za TAXOTERE 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT) (studija STAMPEDE)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte nuspojave**	**Česte nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3-4: 12 %) anemija febrilna neutropenija (G3-4: 15%)	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3-4: 1%)
Endokrini poremećaji		dijabetes (G3-4: 1%)
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	nesanica (G3: 1%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%)[a] glavobolja	omaglica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Srčani poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja (G3: 1%) kašalj (G3: 0%) infekcija gornjih dišnih puteva (G3: 1%)	faringitis (G3: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (G3: 3%) stomatitis (G3: 0%) konstipacija (G3: 0%) mučnina (G3: 1%) dispepsija bol u abdomenu (G3: 0%) vjetrovi	povraćanje (G3: 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%)[a] promjene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3-4: 2%) simptomi nalik na gripu (G3: 0%) astenija (G3: 0%) retencija tekućine	vrućica (G3: 1%) oralna kandidijaza hipokalcijemija (G3: 0%) hipofosfatemija (G3-4: 1%) hipokalijemija (G3: 0%)

[a]Iz studije GETUG AFU15

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje za TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom 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%); proljev (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%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava
U ispitivanju TAX 316 periferna senzorna neuropatija počela je tijekom perioda liječenja te je bila prisutna tijekom perioda praćenja u 84 bolesnika (11,3%) u TAC skupini i 15 bolesnika (2%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,3%) u TAC skupini, i u 2 bolesnika (0,3%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,9%) u TAC skupini i 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Srčani poremećaji
U ispitivanju 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 ispitivanju 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. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik u TAC skupini nije imao CHF, 1 bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije, a CHF je i dalje bio prisutan u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
U ispitivanju TAX 316 alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika (92,3%) u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika (87,6%) u FAC skupini.
Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U ispitivanju GEICAM 9805 alopecija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja 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. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U ispitivanju TAX 316 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja te je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 202 od 744 bolesnice (27,2%) u TAC skupini te u 125 od 736 bolesnica (17,0%) u FAC skupini. Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina) u 121 od 744 bolesnica (16,3%) u TAC skupini i 86 bolesnica (11,7%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), amenoreja je i dalje bila prisutna u 7 bolesnica (1,3%) u TAC skupini, te u 4 bolesnice (0,8%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U ispitivanju TAX 316 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 119 od 744 bolesnika (16,0%) u TAC skupini i 23 od 736 bolesnika (3,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika (2,6%) u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika (0,5%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 11 od 744 bolesnika (1,5%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan u 6 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 astenija koja je počela tijekom perioda liječenja te je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 236 od 744 bolesnika (31,7%) u TAC skupini te u 180 od 736 bolesnika (24,5%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika (3,9%) u TAC skupini te u 16 bolesnika (2,2%) u FAC skupini.

U ispitivanju GEICAM 9805 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik (0%) u TAC skupini nije imao periferni edem te je isti zabilježen u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja bio je i dalje prisutan u periodu praćenja u 5 bolesnika (0,9%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja limfedem je i dalje bio prisutan u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Astenija koja je počela u periodu liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja, astenija je i dalje bila prisutna u 2 bolesnika (0,4%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 3 od 744 bolesnika (0,4%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Jedan bolesnik (0,1%) u TAC skupini i 1 bolesnik (0,1%) u FAC skupini preminuli su zbog akutne mijeloične leukemije (AML) tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika (0,3%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju GEICAM 9805 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 TAXOTERE 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%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (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%); 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 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		
Dobroćudne, 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; 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	
Dobroćudne, 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 suzenje	konjunktivitis

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Druge primarne zloćudne bolesti (nepoznata učestalost) uključujući ne-Hodgkinov limfom su prijavljene kao povezane s docetakselom u slučajevima kada se on primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom su prijavljeni (manje česta učestalost) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima raka dojke u kojima se primjenjivao docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC režim).
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.
Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (učestalost nije poznata), ponekad smrtonosnu, prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid.

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
Zabilježeni su rijetki slučajevi enterokolitisa, uključujući kolitis, ishemijski kolitis i neutropenijski enterokolitis s potencijalnim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).
Rijetke pojave dehidracije zabilježene su kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju. 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
Pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes, bulozne erupcije poput eritema multiforme i teških kožnih nuspojava poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP). Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom.
Prijavljeni su slučajevi trajne alopecije (nepoznata učestalost).

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 odzivne radijacijske upalne reakcije.
Odzivna upalna reakcija na mjestu iniciranja (ponovna pojava kožne reakcije na mjestu prethodne ekstravazacije nakon primjene docetaksela na drugom mjestu) zapažena je na mjestu prethodne ekstravazacije (učestalost nije poznata).
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 neravnoteže elektrolita. Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagenzijemija i hipokalcemija su uočene, obično povezane s gastrointestinalnim poremećajima, a posebice s proljevom. Prijavljen je, potencijalno smrtonosan, sindrom lize tumora (nepoznata učestalost).

Poremećaj mišićno-koštanog sustava
Miozitis je prijavljen s docetakselom (nepoznata učestalost).

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 radnika 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: 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. Vezanje 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

Karcinom dojke

TAXOTERE 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/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 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 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 pozitivni omjer koristi/rizika za TAC skupinu u u usporedbi s FAC skupinom.

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

		Preživljenje bez znakova bolesti			**Ukupno preživljenje**		
Podskupina bolesnika	**Broj bolesnika**	**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 TAXOTERE za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemopterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili TAXOTERE 75 mg/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 i ciklofosfamid 500 mg/m^2 (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. TAXOTERE 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.

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
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:

Podskupine	**TAC** (n=539)	**FAC** (n=521)	**Omjer** hazarda **(TAC/FAC)** (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 = 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.

TAXOTERE 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/m^2 svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaksel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m^2 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/m^2 svakih 6 tjedana i 6 mg/m^2 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 je randomizirano kako bi primili ili docetaksel 100 mg/m^2 u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m^2 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%).

TAXOTERE 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/m^2) s docetakselom (75 mg/m^2) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) (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, engl. overall response rate) 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.

TAXOTERE 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/m^2) 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

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m^2 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).

<u>*Karcinom nemalih stanica pluća*</u>

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/m^2 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 morfinski analgetici (p<0,01), nemorfinski 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/m^2 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.

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m^2 tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m^2 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/m^2 primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m^2 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

Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

Sigurnost i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (TAX 327). Ukupno 1006 bolesnika s KPS ≥ 60 randomizirani su prema liječenju u sljedeće skupine:

- Docetaksel 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 10 ciklusa.

- Docetaksel 30 mg/m^2 primijenjen tjedno prvih 5 tjedana u ciklusu liječenja od 6 tjedana, tijekom 5 ciklusa.
- Mitoksantron 12 mg/m^2 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 skupini 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)	--
p-vrijednost † *	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)
p-vrijednost *	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)
p-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)
p-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.

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone

STAMPEDE studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog istovremeno sa standardom liječenja (terapija deprivacije androgena, ADT) u bolesnika s visokorizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji s više skupina i više stupnjeva (engl. multi-arm multi-stage, MAMS) s dizajnom bez prijelaza faza II/III (engl. seamless phase II/III design)(STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 muških bolesnika bilo je raspodijeljeno u skupine:

- Standard liječenja + docetaksel 75 mg/m^2, primijenjen svaka 3 tjedna u 6 ciklusa
- Samo standard liječenja

Režim s docetakselom primjenjivao se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom 5 mg dva puta dnevno, kontinuirano.
Od 1776 randomiziranih bolesnika, 1086 (61%) je imalo metastatsku bolest, 362 je bilo randomizirano na docetaksel u kombinaciji sa standardom liječenja, dok je 724 primalo samo standard liječenja.

U navedenih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate, medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupinama liječenima docetakselom u odnosu na skupinu liječenu samo standardom liječenja, s 19 mjeseci dužim medijanom ukupnog preživljenja uz dodatak docetaksela standardu liječenja (omjer hazarda = 0,76, 95%CI= 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i standardom liječenja u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (STAMPEDE)

Ishod	Docetaksel + standard liječenja	Samo standard liječenja
Broj bolesnika s metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Prilagođeni omjer hazarda 95% CI p-vrijednost[a]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Preživljenje bez neuspjeha[b] Medijan (mjeseci) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Prilagođeni omjer hazarda 95% CI p-vrijednost[a]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[a] p-vrijednost izračunata iz testa omjera vjerojatnosti i prilagođena za sve stratifikacijske faktore (osim za centar i planiranu hormonsku terapiju) i stratificirana prema periodu ispitivanja

[b] Preživljenje bez neuspjeha: vrijeme od randomizacije do prvog dokaza barem jednoga od sljedećeg: biokemijski neuspjeh (definiran kao porast PSA od 50% iznad najniže vrijednosti unutar 24 tjedna i preko 4 ng/mL te potvrđen ponovnim testom ili liječenjem); progresija bolesti lokalno, u limfnim čvorovima ili u udaljenim metastazama; događaj povezan uz koštani sustav; ili smrt zbog raka prostate.

CHAARTED studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog na početku terapije deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (CHAARTED). Ukupno 790 muških bolesnika bilo je podijeljeno u 2 terapijske skupine.

- Terapija deprivacije androgena (ADT) + docetaksel 75 mg/m^2 primijenjen na početku terapije deprivacije androgena (ADT) te svaka 3 tjedna u 6 ciklusa.
- Samo terapija deprivacije androgena (ADT)

Medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupini liječenoj docetakselom nego u skupini liječenoj samo terapijom deprivacije androgena (ADT), s medijanom ukupnog preživljenja dužim za 13,6 mjeseci uz dodatak docetaksela terapiji deprivacije androgena (ADT) (omjer hazarda = 0,61; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80; p=0,0003).

Rezultati za djelotvornost u skupini koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela i terapije deprivacije androgena (ADT) u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (CHAARTED)

Ishod	Docetaxel +ADT	Samo ADT
Broj bolesnika	397	393
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)		
Svi bolesnici	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-vrijednost[a]	0,0003	--
Preživljenje bez napretka		
Medijan (mjeseci)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Prilagođeni omjer hazarda	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-vrijednost*	P<0,0001	--
PSA odgovor** u 6. mjesecu – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
PSA odgovor** u 12. mjesecu – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju[b]		
Medijan (mjeseci)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do kliničkog napretka[c]		
Medijan (mjeseci)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--

[a] Varijable vremena do događaja: Stratificirani log-rang test.
Varijable stope odgovora: Fisherov egzaktni test

* p-vrijednost u opisne svrhe.

** PSA odgovor: odgovor prostata specifičnog antigena: razina PSA <0,2 ng/mL mjerena u dva uzastopna mjerenja odvojena barem 4 tjedna.

[b] Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju = vrijeme od randomizacije do povećanja PSA ili kliničke progresije bolesti (npr. porast simptomatskih metastaza u kostima, progresija bolesti prema Kriterijima ocjene odgovora kod solidnih tumora [eng. *Response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST] ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača), neovisno o tome što se dogodi prvo.

[c] Vrijeme do kliničke progresije bolesti = vrijeme od randomizacije do kliničke progresije bolesti (tj. povećani simptomi metastaza u kostima; progresija prema RECIST kriterijima; ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača)

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/m^2 prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m^2 dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m^2 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) dvogodišnja procjena (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Omjer hazarda (95% CI) *p-vrijednost	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ukupni 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 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/m^2 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m^2 te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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/m^2 nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna,tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor (≥ 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) *p-vrijednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
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)	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) **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/m^2 intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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/m^2 kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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) *p-vrijednost	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI) **p-vrijednost	0,71 (0,56 - 0,90) 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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TAXOTERE u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, karcinom nemalih stanica pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička svojstva docetaksela ispitivala su se u kliničkim ispitivanjim faze I u bolesnika s karcinomom nakon primjene 20 - 115 mg/m^2. Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama (terminalnu) fazu od 4 minute, 36 minuta i između 11,1 i 17,5 sati, kada se uzorkuje do 24 sata. Dodatno ispitivanje, koje je procjenjivalo farmakokinetiku docetaksela u sličnim dozama (75 – 100 mg/m^2) u bolesnika, ali tijekom duljeg vremenskog intervala (tijekom 22 dana) pokazalo je dulji srednji terminalni poluvijek eliminacije između 91 i 120 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Distribucija

Nakon primjene doze od 100 mg/m^2 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/m^2, odnosno 113 l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ^{14}C-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 genotoksičnim aneugenim mehanizmom 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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotovorena bočica
2 godine

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, rekonstitucija/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 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 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 7 ml (staklo tip I) s 1 ml koncentrata, sa zelenim aluminijskim prstenom i zelenim plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava jednu bočicu lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

TAXOTERE je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora s njime oprezno rukovati u pripremi otopine TAXOTERE.
Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom. Ako TAXOTERE 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
NEMOJTE KORISTITI druge lijekove s docetakselom, koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju, koji sadrži samo 1 bočicu).

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju NE zahtijeva prethodno razrjeđivanje otapalom te se može odmah dodati u infuzijsku otopinu.

Bočice su predviđene za jednokratnu primjenu i moraju se primjeniti odmah nakon otvaranja.

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju iz hladnjaka i ostavite ih na temperaturi ispod 25°C 5 minuta prije primjene. Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Rabeći kalibriranu štrcaljku s pričvršćenom iglom od 21G, aseptički uvucite potrebnu količinu TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici TAXOTERE 20 mg/l ml, koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.
Potrebni volumen TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju mora se injicirati jednokratnom injekcijom (jedno injiciranje) 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.

Pripremljena infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 6 sati nakon priprave, uključujući u to vrijeme i primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.
Kao što je slučaj sa svim parenterainim pripravcima, TAXOTERE otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječanj 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

l ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela (u obliku docetaksel trihidrata).

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadržava 80 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna bočica koncentrata sadržava 2 ml (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

TAXOTERE 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).

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju.

TAXOTERE u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT), s ili bez prednizona ili prednizolona, indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone.

Adenokarcinom želuca

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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

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

Doziranje

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).
Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz istodobnu terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).
Za metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone, neovisno o istodobnoj primjeni prednizona ili prednizolona, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Docetaksel 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/m^2 primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i

ciklofosfamida 500 mg/m^2 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/m^2. U prvoj liniji liječenja docetaksel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m^2 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/m^2 svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m^2 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/m^2 docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m^2 cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m^2 u monoterapiji.

Karcinom prostate
Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone
Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna u 6 ciklusa. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno mogu se primjenjivati kontinuirano.

Adenokarcinom želuca
Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m^2 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/m^2 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. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m^2 cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m^2 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/m^2 i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije ciplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m^2/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/mm^3.
Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm^3 dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 i/ili sa 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2. Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m^2 i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke
U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (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/m^2 (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m^2.

Kombinacija s cisplatinom
Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m^2 primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm^3, 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/m^2. 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/m^2,
- 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/m^2. Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m^2. U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m^2. Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm^3, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm^3. 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/m^2, 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/m^2 (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 TAXOTERE u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.
Nema relevantne primjene lijeka TAXOTERE 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).

Način primjene
Za upute o pripremi i primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

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 početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm^3.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre budući da podaci nisu dostupni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjive su 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/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm^3 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 primati 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).

Gastrointestinalne reakcije

Preporuča se oprez u bolesnika s neutropenijom, posebno u onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se većina slučajeva dogodila tijekom prvog ili drugog ciklusa liječenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Bolesnike treba pažljivo nadzirati radi ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.2, 4.4 Hematologija 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. Bolesnici koji su prethodno doživjeli reakciju preosjetljivosti na paklitaksel mogu biti pod rizikom razvoja reakcije preosjetljivosti na docetaksel, uključujući i teže reakcije preosjetljivosti. Ti bolesnici se moraju biti pobliže pratiti na početku terapije 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).

Prijavljene su ozbiljne kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP) povezane s liječenjem docetakselom. Bolesnike treba uputiti u znakove i simptome ozbiljnih kožnih manifestacija te ih pomno motriti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid terapije docetakselom.

Retencija tekućine

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

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distres sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodima. 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/m^2 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/m^2, 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.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad smrtonosnu), prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (vidjeti dio 4.8).
Preporučuje se na početku liječenja obaviti procjenu srčane funkcije.

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).

Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti su prijavljene kada se docetaksel primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani s pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Druge primarne zloćudne bolesti (uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i ne-Hodgkinov limfom) mogu se javiti nekoliko mjeseci ili godina nakon terapije koja uključuje docetaksel. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog pojave drugih primarnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je s docetakselom nakon prvog ili drugog ciklusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su pod rizikom od sindroma lize tumora (npr. bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, hiperuricemijom, proširenim tumorom, brzom progresijom) potrebno je pomno pratiti. Prije početka liječenja preporučeno je nadoknaditi tekućinu i sniziti visoke razine mokraćne kiseline.

Ostalo

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, 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).

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

Upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke
Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju
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 ≥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 ≥10% viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate osjetljivog na hormone
Od 545 bolesnika koji su primali docetaksel svaka 3 tjedna u ispitivanju liječenja karcinoma prostate osjetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 48 bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u skupini koja je primala docetaksel prijavilo je reakcije preosjetljivosti, neutropeniju, anemiju, retenciju tekućine, dispneju i promjene na noktima u usporedbi s bolesnicima u dobi mlađoj od 65 godina. Niti jedno od ovih povećanja učestalosti nije doseglo 10% razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U bolesnika koji su bili u dobi od 75 godina ili stariji, u usporedbi s mlađim bolesnicima, neutropenija, anemija, proljev, dispneja i infekcije gornjih dišnih puteva prijavljivane su s višom incidencijom (najmanje 10% višom).

Upozorenja za primjenu kod adenokarcinoma želuca
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 ≥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% bezvodnoga etanola (alkohola), odnosno do 1,58 g bezvodnoga etanola po bočici, što odgovara količini od 40 ml piva ili 17 ml vina.
Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Potrebno je voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

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 decetaksela 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

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi i muškarcima koji primaju docetaksel treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da ne smiju začeti dijete te da odmah obavijeste svog liječnika ako se to dogodi.

Zbog genotoksičnog rizika docetaksela (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja

docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i 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.

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.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da docetaksel može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga muškarci liječeni docetakselom moraju potražiti 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. Količina alkohola u ovom lijeku i nuspojave lijeka mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Stoga, bolesnike treba upozoriti na mogući utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog količine alkohola i nuspojava ovog lijeka te im savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako dožive ove nuspojave tijekom liječenja.

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/m^2 i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m^2 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 (TAX 327) 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).
- 545 bolesnika (studija STAMPEDE) koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT).

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 (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥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/mm^3) 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 ≥ 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 (≥ 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).

Za kombinaciju s terapijom deprivacije androgena (ADT) i prednizonom ili prednizolonom (studija STAMPEDE), korištenjem CTCAE ljestvice ocjenjivanja, prikazani su štetni događaji koji su se javljali tijekom 6 ciklusa liječenja docetakselom i koji su imali barem 2% veću incidenciju u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu.

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 TAXOTERE 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		
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 sredoprsja	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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2, 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/m^2) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m^2); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za TAXOTERE 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 TAXOTERE 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	
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%); proljev (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 TAXOTERE 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
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 TAXOTERE 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	
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 TAXOTERE 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

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/m^2 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 u monoterapiji).

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%.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za TAXOTERE 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 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 metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za TAXOTERE 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 sredoprsja		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%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava kod visokorizičnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osjetljivog na hormone za TAXOTERE 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT) (studija STAMPEDE)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte nuspojave**	**Česte nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3-4: 12 %) anemija febrilna neutropenija (G3-4: 15%)	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3-4: 1%)
Endokrini poremećaji		dijabetes (G3-4: 1%)
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	nesanica (G3: 1%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%)[a] glavobolja	omaglica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Srčani poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja (G3: 1%) kašalj (G3: 0%) infekcija gornjih dišnih puteva (G3: 1%)	faringitis (G3: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (G3: 3%) stomatitis (G3: 0%) konstipacija (G3: 0%) mučnina (G3: 1%) dispepsija bol u abdomenu (G3: 0%) vjetrovi	povraćanje (G3: 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%)[a] promjene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3-4: 2%) simptomi nalik na gripu (G3: 0%) astenija (G3: 0%) retencija tekućine	vrućica (G3: 1%) oralna kandidijaza hipokalcijemija (G3: 0%) hipofosfatemija (G3-4: 1%) hipokalijemija (G3: 0%)

[a]Iz studije GETUG AFU15

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje za TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom 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%); proljev (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%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava
U ispitivanju TAX 316 periferna senzorna neuropatija počela je tijekom perioda liječenja te je bila prisutna tijekom perioda praćenja u 84 bolesnika (11,3%) u TAC skupini i 15 bolesnika (2%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,3%) u TAC skupini, i u 2 bolesnika (0,3%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,9%) u TAC skupini i 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Srčani poremećaji
U ispitivanju 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 ispitivanju 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. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik u TAC skupini nije imao CHF, 1 bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije, a CHF je i dalje bio prisutan u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
U ispitivanju TAX 316 alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika (92,3%) u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika (87,6%) u FAC skupini.
Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U ispitivanju GEICAM 9805 alopecija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja 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. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U ispitivanju TAX 316 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja te je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 202 od 744 bolesnice (27,2%) u TAC skupini te u 125 od 736 bolesnica (17,0%) u FAC skupini. Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina) u 121 od 744 bolesnica (16,3%) u TAC skupini i 86 bolesnica (11,7%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), amenoreja je i dalje bila prisutna u 7 bolesnica (1,3%) u TAC skupini, te u 4 bolesnice (0,8%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U ispitivanju TAX 316 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 119 od 744 bolesnika (16,0%) u TAC skupini i 23 od 736 bolesnika (3,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika (2,6%) u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika (0,5%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 11 od 744 bolesnika (1,5%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan u 6 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 astenija koja je počela tijekom perioda liječenja te je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 236 od 744 bolesnika (31,7%) u TAC skupini te u 180 od 736 bolesnika (24,5%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika (3,9%) u TAC skupini te u 16 bolesnika (2,2%) u FAC skupini.

U ispitivanju GEICAM 9805 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik (0%) u TAC skupini nije imao periferni edem te je isti zabilježen u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja bio je i dalje prisutan u periodu praćenja u 5 bolesnika (0,9%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja limfedem je i dalje bio prisutan u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Astenija koja je počela u periodu liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja, astenija je i dalje bila prisutna u 2 bolesnika (0,4%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 3 od 744 bolesnika (0,4%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Jedan bolesnik (0,1%) u TAC skupini i 1 bolesnik (0,1%) u FAC skupini preminuli su zbog akutne mijeloične leukemije (AML) tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika (0,3%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju GEICAM 9805 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 TAXOTERE 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%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (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%); 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 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		
Dobroćudne, 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; 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	
Dobroćudne, 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 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

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Druge primarne zloćudne bolesti (nepoznata učestalost) uključujući ne-Hodgkinov limfom su prijavljene kao povezane s docetakselom u slučajevima kada se on primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom su prijavljeni (manje česta učestalost) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima raka dojke u kojima se primjenjivao docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC režim). .

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.
Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (učestalost nije poznata), ponekad smrtonosnu, prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid.

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
Zabilježeni su rijetki slučajevi enterokolitisa, uključujući kolitis, ishemijski kolitis i neutropenijski enterokolitis s potencijalnim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).
Rijetke pojave dehidracije zabilježene su kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju. 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
Pri primjeni docetaksela, zabilježeni su kožni lupus eritematodes, bulozne erupcije poput eritema multiforme i teških kožnih nuspojava poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP). Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom.
Prijavljeni su slučajevi trajne alopecije (nepoznata učestalost).

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 odzivne radijacijske upalne reakcije.
Odzivna upalna reakcija na mjestu iniciranja (ponovna pojava kožne reakcije na mjestu prethodne ekstravazacije nakon primjene docetaksela na drugom mjestu) zapažena je na mjestu prethodne ekstravazacije (učestalost nije poznata).
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 neravnoteže elektrolita. Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezijemija i hipokalcemija su uočene, obično povezane s gastrointestinalnim poremećajima, a posebice s proljevom. Prijavljen je, potencijalno smrtonosan, sindrom lize tumora (nepoznata učestalost).

Poremećaj mišićno-koštanog sustava
Miozitis je prijavljen s docetakselom (nepoznata učestalost).

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 radnika 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: 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. Vezanje 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

Karcinom dojke

TAXOTERE 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/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 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 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 pozitivni 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.

		Preživljenje bez znakova bolesti			**Ukupno preživljenje**		
Podskupina bolesnika	**Broj bolesnika**	**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 TAXOTERE za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim

čvorovima, prikladnih za liječenje kemopterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili TAXOTERE 75 mg/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 i ciklofosfamid 500 mg/m^2 (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. TAXOTERE 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.

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
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 = 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.

TAXOTERE 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/m^2 svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaksel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m^2 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/m^2 svakih 6 tjedana i 6 mg/m^2 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 je randomizirano kako bi primili ili docetaksel 100 mg/m^2 u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m^2 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%).

TAXOTERE 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/m^2) s docetakselom (75 mg/m^2) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) (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.

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m^2 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).

<u>*Karcinom nemalih stanica pluća*</u>

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/m^2 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 morfinski analgetici (p<0,01), nemorfinski 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/m^2 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.

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m^2 tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m^2 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/m^2 primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m^2 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

Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

Sigurnost i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (TAX 327). Ukupno 1006 bolesnika s KPS ≥ 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 skupini 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)	--
p-vrijednost † *	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)
p-vrijednost *	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)
p-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)
p-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.

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone

STAMPEDE studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog istovremeno sa standardom liječenja (terapija deprivacije androgena, ADT) u bolesnika s visokorizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji s više skupina i više stupnjeva (engl. multi-arm multi-stage, MAMS) s dizajnom bez prijelaza faza II/III (engl. seamless phase II/III design)(STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 muških bolesnika bilo je raspodijeljeno u skupine:

- Standard liječenja + docetaksel 75 mg/m^2, primijenjen svaka 3 tjedna u 6 ciklusa
- Samo standard liječenja

Režim s docetakselom primjenjivao se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom 5 mg dva puta dnevno, kontinuirano.
Od 1776 randomiziranih bolesnika, 1086 (61%) je imalo metastatsku bolest, 362 je bilo randomizirano na docetaksel u kombinaciji sa standardom liječenja, dok je 724 primalo samo standard liječenja.

U navedenih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate, medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupinama liječenima docetakselom u odnosu na skupinu liječenu samo standardom liječenja, s 19 mjeseci dužim medijanom ukupnog preživljenja uz dodatak docetaksela standardu liječenja (omjer hazarda = 0,76, 95%CI= 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i standardom liječenja u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (STAMPEDE)

Ishod	Docetaksel + standard liječenja	Samo standard liječenja
Broj bolesnika s metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Prilagođeni omjer hazarda	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-vrijednost[a]	0,005	
Preživljenje bez neuspjeha[b]		
Medijan (mjeseci)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Prilagođeni omjer hazarda	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-vrijednost[a]	< 0,001	

[a] p-vrijednost izračunata iz testa omjera vjerojatnosti i prilagođena za sve stratifikacijske faktore (osim za centar i planiranu hormonsku terapiju) i stratificirana prema periodu ispitivanja
[b] Preživljenje bez neuspjeha: vrijeme od randomizacije do prvog dokaza barem jednoga od sljedećeg: biokemijski neuspjeh (definiran kao porast PSA od 50% iznad najniže vrijednosti unutar 24 tjedna i preko 4 ng/mL te potvrđen ponovnim testom ili liječenjem); progresija bolesti lokalno, u limfnim čvorovima ili u udaljenim metastazama; događaj povezan uz koštani sustav; ili smrt zbog raka prostate.

CHAARTED studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog na početku terapije deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (CHAARTED). Ukupno 790 muških bolesnika bilo je podijeljeno u 2 terapijske skupine.

- Terapija deprivacije androgena (ADT) + docetaksel 75 mg/m^2 primijenjen na početku terapije deprivacije androgena (ADT) te svaka 3 tjedna u 6 ciklusa.
- Samo terapija deprivacije androgena (ADT)

Medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupini liječenoj docetakselom nego u skupini liječenoj samo terapijom deprivacije androgena (ADT), s medijanom ukupnog preživljenja dužim za

13,6 mjeseci uz dodatak docetaksela terapiji deprivacije androgena (ADT) (omjer hazarda = 0,61; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80; p=0,0003).

Rezultati za djelotvornost u skupini koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela i terapije deprivacije androgena (ADT) u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (CHAARTED)

Ishod	**Docetaxel +ADT**	**Samo ADT**
Broj bolesnika	397	393
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)		
Svi bolesnici	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-vrijednost[a]	0,0003	--
Preživljenje bez napretka		
Medijan (mjeseci)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Prilagođeni omjer hazarda	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-vrijednost*	P<0,0001	--
PSA odgovor** u 6. mjesecu – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
PSA odgovor** u 12. mjesecu – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju[b]		
Medijan (mjeseci)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do kliničkog napretka[c]		
Medijan (mjeseci)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--

[a] Varijable vremena do događaja: Stratificirani log-rang test.
Varijable stope odgovora: Fisherov egzaktni test
* p-vrijednost u opisne svrhe.
** PSA odgovor: odgovor prostata specifičnogantigena: razina PSA <0,2 ng/mL mjerena u dva uzastopna mjerenja odvojena barem 4 tjedna.

[b] Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju = vrijeme od randomizacije do povećanja PSA ili kliničke progresije bolesti (npr. porast simptomatskih metastaza u kostima, progresija bolesti prema Kriterijima ocjene odgovora kod solidnih tumora [eng. *Response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST] ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača), neovisno o tome što se dogodi prvo.

[c] Vrijeme do kliničke progresije bolesti = vrijeme od randomizacije do kliničke progresije bolesti (tj. povećani simptomi metastaza u kostima; progresija prema RECIST kriterijima; ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača)

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/m^2 prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m^2 dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m^2 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) dvogodišnja procjena (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Omjer hazarda (95% CI) *p-vrijednost	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ukupna stopa odgovora (CR+PR) (%) p-vrijednost	36,7 0,0106	25,4
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/m^2 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m^2 te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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/m^2 nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna,tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor (≥ 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) *p-vrijednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
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)	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) **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/m^2 intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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/m^2 kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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) *p-vrijednost	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI) **p-vrijednost	0,71 (0,56 - 0,90) 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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TAXOTERE u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, karcinom nemalih stanica pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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/m^2. Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama (terminalnu) fazu od 4 minute, 36 minuta i između 11,1 i 17,5 sati, kada se uzorkuje do 24 sata. Dodatno ispitivanje, koje je procjenjivalo farmakokinetiku docetaksela u sličnim dozama (75 – 100 mg/m^2) u bolesnika, ali tijekom duljeg vremenskog intervala (tijekom 22 dana) pokazalo je dulji srednji terminalni poluvijek eliminacije između 91 i 120 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Distribucija

Nakon primjene doze od 100 mg/m^2 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/m^2, odnosno 113

l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ^{14}C-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 genotoksičnim aneugenim mehanizmom 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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotovorena bočica
3 godine

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, rekonstitucija/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 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 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 7 ml (staklo tip I) s 4 ml koncentrata, s magenta aluminijskim prstenom i magenta plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava jednu bočicu lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

TAXOTERE je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora s njime oprezno rukovati u pripremi otopine TAXOTERE.
Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom. Ako TAXOTERE 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
NEMOJTE KORISTITI druge lijekove s docetakselom koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju, koji sadržava samo 1 bočicu).

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju NE zahtijeva prethodno razrjeđivanje otapalom te se može odmah dodati u infuzijsku otopinu.

Bočice su predviđene za jednokratnu primjenu i moraju se primjeniti odmah nakon otvaranja.

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju iz hladnjaka i ostavite ih na temperaturi ispod 25°C 5 minuta prije primjene. Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Rabeći kalibriranu štrcaljku s pričvršćenom iglom od 21G, aseptički uvucite potrebnu količinu TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici TAXOTERE 80 mg/4 ml, koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.
Potrebni volumen TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju mora se injicirati jednokratnom injekcijom (jedno injiciranje) 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.

Pripremljena infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 6 sati nakon priprave, uključujući u to vrijeme i primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.
Kao što je slučaj sa svim parenterainim pripravcima, TAXOTERE otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječanj 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

l ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela (u obliku docetaksel trihidrata).

Jedna bočica s 8 ml koncentrata sadržava 160 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna bočica koncentrata sadržava 4 ml (3,16 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

TAXOTERE 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).

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju.

TAXOTERE u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT), s ili bez prednizona ili prednizolona, indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone.

Adenokarcinom želuca

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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

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

Doziranje

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)..
Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz istodobnu terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).
Za metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone, neovisno o istodobnoj primjeni prednizona ili prednizolona, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaksela (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Docetaksel 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/m^2 primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i

ciklofosfamida 500 mg/m^2 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/m^2. U prvoj liniji liječenja docetaksel se primjenjuje u dozi od 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom (50 mg/m^2).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela iznosi 100 mg/m^2 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/m^2 svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m^2 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/m^2 docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m^2 cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporučuje se doza od 75 mg/m^2 u monoterapiji.

Karcinom prostate
Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidjeti dio 5.1).

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone
Preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 svaka 3 tjedna u 6 ciklusa. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg oralno dva puta dnevno mogu se primjenjivati kontinuirano.

Adenokarcinom želuca
Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m^2 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/m^2 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. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m^2 cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m^2 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/m^2 i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije ciplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom 1000 mg/m^2/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/mm^3.
Bolesnicima koji razviju febrilnu neutropeniju, imaju broj neutrofila manji od 500 stanica/mm^3 dulje od tjedan dana, razviju teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tijekom liječenja docetakselom, dozu docetaksela treba smanjiti sa 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 i/ili sa 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2. Ako se u bolesnika pri primjeni doze od 60 mg/m^2 i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke
U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (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/m^2 (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m^2.

Kombinacija s cisplatinom
Bolesnicima koji početnu dozu docetaksela od 75 mg/m^2 primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tijekom prethodnog ciklusa liječenja iznosio < 25.000 stanica/mm^3, 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/m^2. 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/m^2,
- 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/m^2. Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m^2. U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m^2. Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm^3, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm^3. 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 kompliciranа 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/m^2, 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/m^2 (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 TAXOTERE u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.
Nema relevantne primjene lijeka TAXOTERE 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).

Način primjene
Za upute o pripremi i primjeni lijeka, vidjeti dio 6.6.

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 početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm^3.

Docetaksel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre budući da podaci nisu dostupni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Kad se docetaksel primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjive su 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/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

U slučajevima teške neutropenije (< 500 stanica/mm^3 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 primati G-CSF da bi se smanjio rizik od kompliciranе 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 kompliciranе neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TAC moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Gastrointestinalne reakcije

Preporuča se oprez u bolesnika s neutropenijom, posebno u onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se većina slučajeva dogodila tijekom prvog ili drugog ciklusa liječenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Bolesnike treba pažljivo nadzirati radi ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dio 4.2, 4.4 Hematologija 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. Bolesnici koji su prethodno doživjeli reakciju preosjetljivosti na paklitaksel mogu biti pod rizikom razvoja reakcije preosjetljivosti na docetaksel, uključujući i teže reakcije preosjetljivosti. Ti bolesnici se moraju biti pobliže pratiti na početku terapije 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).

Prijavljene su teške kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP) kod liječenja docetakselom. Bolesnike treba uputiti u znakove i simptome ozbiljnih kožnih manifestacija te ih pomno motriti. Ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid terapije docetakselom.

Retencija tekućine

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

Poremećaji dišnog sustava

Prijavljeni su akutni respiratorni distres sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodima. 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/m^2 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/m^2, 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.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad smrtonosnu), prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (vidjeti dio 4.8).
Preporučuje se na početku liječenja obaviti procjenu srčane funkcije.

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).

Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti su prijavljene kada se docetaksel primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani s pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Druge primarne zloćudne bolesti (uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i ne-Hodgkinov limfom) mogu se javiti nekoliko mjeseci ili godina nakon terapije koja uključuje docetaksel. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog pojave drugih primarnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je s docetakselom nakon prvog ili drugog ciklusa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji su pod rizikom od sindroma lize tumora (npr. bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, hiperuricemijom, proširenim tumorom, brzom progresijom) potrebno je pomno pratiti. Prije početka liječenja preporučeno je nadoknaditi tekućinu i sniziti visoke razine mokraćne kiseline.

Ostalo

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom (vidjeti dio 4.6).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom, indinavirom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom, 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).

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

Upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke
Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju
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 ≥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 ≥10% viša u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih u odnosu na mlađe od 65 godina.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate osjetljivog na hormone
Od 545 bolesnika koji su primali docetaksel svaka 3 tjedna u ispitivanju liječenja karcinoma prostate osjetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili stariji, a 48 bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili stariji. Više bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u skupini koja je primala docetaksel prijavilo je reakcije preosjetljivosti, neutropeniju, anemiju, retenciju tekućine, dispneju i promjene na noktima u usporedbi s bolesnicima u dobi mlađoj od 65 godina. Niti jedno od ovih povećanja učestalosti nije doseglo 10% razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U bolesnika koji su bili u dobi od 75 godina ili stariji, u usporedbi s mlađim bolesnicima, neutropenija, anemija, proljev, dispneja i infekcije gornjih dišnih puteva prijavljivane su s višom incidencijom (najmanje 10% višom).

Upozorenja za primjenu kod adenokarcinoma želuca
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 ≥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% bezvodnoga etanola (alkohola), odnosno do 3,16 g bezvodnoga etanola po bočici, što odgovara količini od 80 ml piva ili 33 ml vina.
Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Potrebno je voditi računa o mogućim učincima na središnji živčani sustav.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

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 decetaksela 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

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi i muškarcima koji primaju docetaksel treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću i da ne smiju začeti dijete te da odmah obavijeste svog liječnika ako se to dogodi.

Zbog genotoksičnog rizika docetaksela (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom. Muškarci moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja docetakselom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i 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.

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.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da docetaksel može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3). Stoga muškarci liječeni docetakselom moraju potražiti 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. Količina alkohola u ovom lijeku i nuspojave lijeka mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Stoga, bolesnike treba upozoriti na mogući utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog količine alkohola i nuspojava ovog lijeka te im savjetovati da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako dožive ove nuspojave tijekom liječenja.

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/m^2 i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m^2 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 (TAX 327) 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).
- 545 bolesnika (studija STAMPEDE) koji su primali docetaksel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT).

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 (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥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/mm^3) 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 ≥ 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 (≥ 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).

Za kombinaciju s terapijom deprivacije androgena (ADT) i prednizonom ili prednizolonom (studija STAMPEDE), korištenjem CTCAE ljestvice ocjenjivanja, prikazani su štetni događaji koji su se javljali tijekom 6 ciklusa liječenja docetakselom i koji su imale barem 2% veću incidenciju u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu.

Kod primjene docetaksela često su primijećene sljedeće nuspojave:

<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>

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).

<u>Poremećaji živčanog sustava</u>

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.

<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>

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 TAXOTERE 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		
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 sredoprsja	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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2, 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/m^2) u bolesnika koji su primili premedikaciju u odnosu na bolesnike koji nisu primili premedikaciju (medijan kumulativne doze: 489,7 mg/m^2); retencija je, međutim, bila zabilježena u nekih bolesnika tijekom ranog stupnja liječenja.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma nemalih stanica pluća za TAXOTERE 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

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
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 TAXOTERE 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	
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%); proljev (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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 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
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	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 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	
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 TAXOTERE 100 mg/m² u kombinaciji s trastuzumabom

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/m^2 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).

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%.

Tablični popis nuspojava kod karcinoma dojke za TAXOTERE 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 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 metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za TAXOTERE 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 sredoprsja		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%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor (G3/4: 3,9%); retencija tekućine (teška: 0,6%)	

Tablični popis nuspojava kod visokorizičnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osjetljivog na hormone za TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i terapijom deprivacije androgena (ADT) (studija STAMPEDE)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Vrlo česte nuspojave**	**Česte nuspojave**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3-4: 12 %) anemija febrilna neutropenija (G3-4: 15%)	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (G3-4: 1%)
Endokrini poremećaji		dijabetes (G3-4: 1%)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	nesanica (G3: 1%)	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%)[a] glavobolja	omaglica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Srčani poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja (G3: 1%) kašalj (G3: 0%) infekcija gornjih dišnih puteva (G3: 1%)	faringitis (G3: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (G3: 3%) stomatitis (G3: 0%) konstipacija (G3: 0%) mučnina (G3: 1%) dispepsija bol u abdomenu (G3: 0%) vjetrovi	povraćanje (G3: 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%)[a] promjene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	letargija (G3-4: 2%) simptomi nalik na gripu (G3: 0%) astenija (G3: 0%) retencija tekućine	vrućica (G3: 1%) oralna kandidijaza hipokalcijemija (G3: 0%) hipofosfatemija (G3-4: 1%) hipokalijemija (G3: 0%)

[a]Iz studije GETUG AFU15

Tablični popis nuspojava za adjuvantno liječenje za TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom 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%); proljev (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%)		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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 TAXOTERE 75 mg/m^2 u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima

Poremećaji živčanog sustava
U ispitivanju TAX 316 periferna senzorna neuropatija počela je tijekom perioda liječenja te je bila prisutna tijekom perioda praćenja u 84 bolesnika (11,3%) u TAC skupini i 15 bolesnika (2%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,3%) u TAC skupini, i u 2 bolesnika (0,3%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje je bila prisutna u 10 bolesnika (1,9%) u TAC skupini i 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesniku (0,2%) u FAC skupini.

Srčani poremećaji
U ispitivanju 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 ispitivanju 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. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik u TAC skupini nije imao CHF, 1 bolesnik u TAC skupini preminuo je zbog dilatacijske kardiomiopatije, a CHF je i dalje bio prisutan u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
U ispitivanju TAX 316 alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika (92,3%) u TAC skupini i 645 od 736 bolesnika (87,6%) u FAC skupini.
Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika u TAC skupini (3,9%) i 16 bolesnika u FAC skupini (2,2 %).

U ispitivanju GEICAM 9805 alopecija koja je počela tijekom perioda liječenja i dalje bila prisutna tijekom perioda praćenja 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. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), alopecija je i dalje bila prisutna u 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini, te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

U ispitivanju TAX 316 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja te je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 202 od 744 bolesnice (27,2%) u TAC skupini te u 125 od 736 bolesnica (17,0%) u FAC skupini. Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina) u 121 od 744 bolesnica (16,3%) u TAC skupini i 86 bolesnica (11,7%) u FAC skupini.
U ispitivanju GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tijekom perioda liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 18 bolesnica (3,4%) u TAC skupini i u 5 bolesnica (1,0%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), amenoreja je i dalje bila prisutna u 7 bolesnica (1,3%) u TAC skupini, te u 4 bolesnice (0,8%) u FAC skupini.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U ispitivanju TAX 316 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 119 od 744 bolesnika (16,0%) u TAC skupini i 23 od 736 bolesnika (3,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan u 19 bolesnika (2,6%) u TAC skupini, odnosno u 4 bolesnika (0,5%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježen je u 11 od 744 bolesnika (1,5%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan u 6 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
U ispitivanju TAX 316 astenija koja je počela tijekom perioda liječenja te je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 236 od 744 bolesnika (31,7%) u TAC skupini te u 180 od 736 bolesnika (24,5%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika (3,9%) u TAC skupini te u 16 bolesnika (2,2%) u FAC skupini.

U ispitivanju GEICAM 9805 periferni edem koji je počeo tijekom perioda liječenja te je bio prisutan u periodu praćenja u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 10 godina i 5 mjeseci), niti jedan bolesnik (0%) u TAC skupini nije imao periferni edem te je isti zabilježen u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Limfedem koji je počeo tijekom perioda liječenja bio je i dalje prisutan u periodu praćenja u 5 bolesnika (0,9%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja limfedem je i dalje bio prisutan u 4 bolesnika (0,8%) u TAC skupini te u 1 bolesnika (0,2%) u FAC skupini.
Astenija koja je počela u periodu liječenja i bila prisutna u periodu praćenja zabilježena je u 12 bolesnika (2,3%) u TAC skupini i u 4 bolesnika (0,8%) u FAC skupini. Na kraju perioda praćenja, astenija je i dalje bila prisutna u 2 bolesnika (0,4%) u TAC skupini i u 2 bolesnika (0,4%) u FAC skupini.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju TAX 316, akutna leukemija zabilježena je u 3 od 744 bolesnika (0,4%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini. Jedan bolesnik (0,1%) u TAC skupini i 1 bolesnik (0,1%) u FAC skupini preminuli su zbog akutne mijeloične leukemije (AML) tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika (0,3%) u TAC skupini te u 1 od 736 bolesnika (0,1%) u FAC skupini.
Nakon 10 godina praćenja u ispitivanju GEICAM 9805 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 TAXOTERE 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%)
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev (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%); 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m^2 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		
Dobroćudne, 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; 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	
Dobroćudne, 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 suzenje	konjunktivitis

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
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

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Druge primarne zloćudne bolesti (nepoznata učestalost) uključujući ne-Hodgkinov limfom su prijavljene kao povezane s docetakselom u slučajevima kada se on primjenjivao u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih zloćudnih bolesti. Akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom su prijavljeni (manje česta učestalost) u pivotalnim kliničkim ispitivanjima raka dojke u kojima se primjenjivao docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC režim).
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.
Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (učestalost nije poznata), ponekad smrtonosnu, prijavljena je u bolesnika liječenih docetakselom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid.

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
Zabilježeni su rijetki slučajevi enterokolitisa, uključujući kolitis, ishemijski kolitis i neutropenijski enterokolitis s potencijalnim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).
Rijetke pojave dehidracije zabilježene su kao posljedica gastrointestinalnih poremećaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju. 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
Pri primjeni docetaksela zabilježeni su kožni lupus eritematodes, bulozne erupcije poput eritema multiforme i teških kožnih nuspojava poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP). Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem zabilježeni su s docetakselom.
Prijavljeni su slučajevi trajne alopecije (nepoznata učestalost).

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 odzivne reakcijske upalne reakcije.
Odzivna upalna reakcija na mjestu iniciranja (ponovna pojava kožne reakcije na mjestu prethodne ekstravazacije nakon primjene docetaksela na drugom mjestu) zapažena je na mjestu prethodne ekstravazacije (učestalost nije poznata).
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 neravnoteže elektrolita. Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezijemija i hipokalcemija su uočene, obično povezane s gastrointestinalnim poremećajima, a posebice s proljevom. Prijavljen je, potencijalno smrtonosan, sindrom lize tumora (nepoznata učestalost).

Poremećaj mišićno-koštanog sustava
Miozitis je prijavljen s docetakselom (nepoznata učestalost).

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka 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: 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. Vezanje 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

Karcinom dojke

TAXOTERE 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/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (TAC skupina) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 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 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 pozitivni 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.

		Preživljenje bez znakova bolesti			**Ukupno preživljenje**		
Podskupina bolesnika	**Broj bolesnika**	**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 TAXOTERE za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima, prikladnih za liječenje kemopterapijom. 1060 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ili TAXOTERE 75 mg/m^2 primijenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m^2 i ciklofosfamida 500 mg/m^2 (539 bolesnika u TAC skupini) ili doksorubicin 50 mg/m^2 nakon kojeg slijedi fluorouracil 500 mg/m^2 i ciklofosfamid 500 mg/m^2 (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. TAXOTERE 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) također je bilo 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
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 = 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.

TAXOTERE 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/m^2 svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim agensima, docetaksel se uspoređivao s doksorubicinom (75 mg/m^2 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/m^2 svakih 6 tjedana i 6 mg/m^2 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 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 je randomizirano kako bi primili ili docetaksel 100 mg/m^2 u jednosatnoj infuziji kao monoterapiju ili paklitaksel 175 mg/m^2 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%).

TAXOTERE 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/m^2) s docetakselom (75 mg/m^2) (AT skupina) naspram kombinacije doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) (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.

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje docetakselom u monoterapiji (100 mg/m^2 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).

<u>*Karcinom nemalih stanica pluća*</u>

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/m^2 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 morfinski analgetici (p<0,01), nemorfinski 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/m^2 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.

TAXOTERE 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/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila terapija cisplatinom (Cis) 75mg/m^2 tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis), ili docetaksel 75 mg/m^2 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/m^2 primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dan 1, 8, 15, 22, nakon čega je slijedilo davanje cisplatine 100 mg/m^2 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

Metastatski karcinom prostate rezistetan na kastraciju

Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocjenjivali su se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (TAX 327). 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 skupini 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)	--
p-vrijednost † *	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)
p-vrijednost *	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)
p-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)
p-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 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.

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone

STAMPEDE studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog istovremeno sa standardom liječenja (terapija deprivacije androgena, ADT) u bolesnika s visokorizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji s više skupina i više stupnjeva (engl. multi-arm multi-stage, MAMS) s dizajnom bez prijelaza faza II/III (engl. seamless phase II/III design)(STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 muških bolesnika bilo je raspodijeljeno u skupine:

- Standard liječenja + docetaksel 75 mg/m^2, primijenjen svaka 3 tjedna u 6 ciklusa
- Samo standard liječenja

Režim s docetakselom primjenjivao se u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom 5 mg dva puta dnevno, kontinuirano.
Od 1776 randomiziranih bolesnika, 1086 (61%) je imalo metastatsku bolest, 362 je bilo randomizirano na docetaksel u kombinaciji sa standardom liječenja, dok je 724 primalo samo standard liječenja.

U navedenih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate, medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupinama liječenima docetakselom u odnosu na skupinu liječenu samo standardom liječenja, s 19 mjeseci dužim medijanom ukupnog preživljenja uz dodatak docetaksela standardu liječenja (omjer hazarda = 0,76, 95%CI= 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s metastatskim karcinomom prostate u skupini liječenoj docetakselom u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom i standardom liječenja u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (STAMPEDE)

Ishod	Docetaksel + standard liječenja	Samo standard liječenja
Broj bolesnika s metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) ***95% CI***	62 51-73	43 40-48
Prilagođeni omjer hazarda	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-vrijednost[a]	0,005	
Preživljenje bez neuspjeha[b]		
Medijan (mjeseci)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Prilagođeni omjer hazarda	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-vrijednost[a]	< 0,001	

[a] p-vrijednost izračunata iz testa omjera vjerojatnosti i prilagođena za sve stratifikacijske faktore (osim za centar i planiranu hormonsku terapiju) i stratificirana prema periodu ispitivanja
[b] Preživljenje bez neuspjeha: vrijeme od randomizacije do prvog dokaza barem jednoga od sljedećeg: biokemijski neuspjeh (definiran kao porast PSA od 50% iznad najniže vrijednosti unutar 24 tjedna i preko 4 ng/mL te potvrđen ponovnim testom ili liječenjem); progresija bolesti lokalno, u limfnim čvorovima ili u udaljenim metastazama; događaj povezan uz koštani sustav; ili smrt zbog raka prostate.

CHAARTED studija

Sigurnost i djelotvornost docetaksela primijenjenog na početku terapije deprivacije androgena (ADT) u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone ocijenjene su u randomiziranoj multicentričnoj studiji faze III (CHAARTED). Ukupno 790 muških bolesnika bilo je podijeljeno u 2 terapijske skupine .

- Terapija deprivacije androgena (ADT) + docetaksel 75 mg/m^2 primijenjen na početku terapije deprivacije androgena (ADT) te svaka 3 tjedna u 6 ciklusa.
- Samo terapija deprivacije androgena (ADT)

Medijan ukupnog preživljenja bio je značajno duži u skupini liječenoj docetakselom nego u skupini liječenoj samo terapijom deprivacije androgena (ADT), s medijanom ukupnog preživljenja dužim za

13,6 mjeseci uz dodatak docetaksela terapiji deprivacije androgena (ADT) (omjer hazarda = 0,61; 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80; p=0,0003).

Rezultati za djelotvornost u skupini koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu skupinu prikazani su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela i terapije deprivacije androgena (ADT) u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom prostate osjetljivim na hormone (CHAARTED)

Ishod	**Docetaxel +ADT**	**Samo ADT**
Broj bolesnika	397	393
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)		
Svi bolesnici	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-vrijednost[a]	0,0003	--
Preživljenje bez napretka		
Medijan (mjeseci)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Prilagođeni omjer hazarda	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-vrijednost*	P<0,0001	--
PSA odgovor** u 6. mjesecu – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
PSA odgovor** u 12. mjesecu – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju[b]		
Medijan (mjeseci)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--
Vrijeme do kliničkog napretka[c]		
Medijan (mjeseci)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Prilagođeni omjer hazarda	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-vrijednost[a]*	<0,0001	--

[a] Varijable vremena do događaja: Stratificirani log-rang test.
Varijable stope odgovora: Fisherov egzaktni test
* p-vrijednost u opisne svrhe.
** PSA odgovor: odgovor prostata specifičnog antigena: razina PSA <0,2 ng/mL mjerena u dva uzastopna mjerenja odvojena barem 4 tjedna.

[b] Vrijeme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju = vrijeme od randomizacije do povećanja PSA ili kliničke progresije bolesti (npr. porast simptomatskih metastaza u kostima, progresija bolesti prema Kriterijima ocjene odgovora kod solidnih tumora [eng. *Response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST] ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača), neovisno o tome što se dogodi prvo.

[c] Vrijeme do kliničke progresije bolesti = vrijeme od randomizacije do kliničke progresije bolesti (tj. povećani simptomi metastaza u kostima; progresija prema RECIST kriterijima; ili pogoršanje kliničke slike zbog raka prema mišljenju ispitivača)

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/m^2 prvi dan) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m^2 dnevno kroz 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m^2 prvi dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m^2 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) dvogodišnja procjena (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 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/m^2 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 75 mg/m^2 te 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 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 (≥ 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/m^2 nakon čega je slijedio 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 dnevno tijekom 5 dana. Taj režim je primjenjivan svaka tri tjedna,tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalni odgovor (≥ 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) *p-vrijednost	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
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)	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) **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 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/m^2 intravenskom. infuzijom na dan 1 nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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/m^2 kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju na dan 1, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m^2 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) *p-vrijednost	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	35,5 (19,3-NP)	13,1 (10,6 - 20,2)
Omjer hazarda: (95% CI) **p-vrijednost	0,71 (0,56 - 0,90) 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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TAXOTERE u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, karcinom nemalih stanica pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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/m^2. Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluvijekom za alfa, beta i gama (terminalnu) fazu od 4 minute, 36 minuta i između 11,1 i 17,5 sati, kada se uzorkuje do 24 sata. Dodatno ispitivanje, koje je procjenjivalo farmakokinetiku docetaksela u sličnim dozama (75 – 100 mg/m^2) u bolesnika, ali tijekom duljeg vremenskog intervala (tijekom 22 dana) pokazalo je dulji srednji terminalni poluvijek eliminacije između 91 i 120 sati. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Distribucija

Nakon primjene doze od 100 mg/m^2 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/m^2 odnosno 113

l. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su približno 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ^{14}C-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 genotoksičnim aneugenim mehanizmom 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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotovorena bočica
3 godine

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, rekonstitucija/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 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 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 8 ml koncentrata, s plavim aluminijskim prstenom i plavim plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava jednu bočicu lijeka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

TAXOTERE je antineoplastična tvar te se, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora s njime oprezno rukovati u pripremi otopine TAXOTERE.
Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah dobro i temeljito isperite sapunom i vodom. Ako TAXOTERE 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
NEMOJTE KORISTITI druge lijekove s docetakselom koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat za otopinu za infuziju, koji sadrži samo 1 bočicu).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat za otopinu za infuziju NE zahtijeva prethodno razrjeđivanje otapalom te se može odmah dodati u infuzijsku otopinu.

Bočice su predviđene za jednokratnu primjenu i moraju se primjeniti odmah nakon otvaranja.

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju iz hladnjaka i ostavite ih na temperaturi ispod 25°C 5 minuta prije primjene. Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Rabeći kalibriranu štrcaljku s pričvršćenom iglom od 21G, aseptički uvucite potrebnu količinu TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici TAXOTERE 160 mg/8 ml, koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.
Potrebni volumen TAXOTERE koncentrata za otopinu za infuziju mora se injicirati jednokratnom injekcijom (jedno injiciranje) 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.

Pripremljena infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 6 sati nakon priprave, uključujući u to vrijeme i primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C.

Kao što je slučaj sa svim parenterainim pripravcima, TAXOTERE otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječanj 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) 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. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Mađarska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja će podnositi PSUR za ovaj lijek 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)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.
Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ažurirani RMP bit će predan do 31. listopada 2019.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU
KUTIJA/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

docetaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju
20 mg docetaksela u 0,5 ml polisorbata 80 (40 mg/ml)
Punjenje: 24,4 mg/0,61 ml
1 bočica otapala za TAXOTERE
13% (*m/m*) 95%-tnog etanola u vodi za injekcije
Punjenje: 1,98 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

TAXOTERE bočica: polisorbat 80, citratna kiselina.
Bočica s otapalom: etanol 95% (za detaljnije informacije vidjeti Uputu o lijeku), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedno pakiranje TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrata i otapala za otopinu za infuziju sadržava:
- jednu jednodoznu bočicu s koncentratom,
- jednu jednodoznu bočicu s otapalom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

UPOZORENJE: koncentrat je potrebno razrijediti cjelokupnim sadržajem bočice s otapalom. Vidjeti priložene upute za pripremu.

Za intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO
Primjena lijeka mora biti pod nadzorom liječnika educiranog za liječenje citostaticima.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 2°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

Bočice za jednokratnu uporabu - neiskorišteni lijek treba odgovarajuće zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
KONCENTRAT i OTAPALO/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

docetaksel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

TAXOTERE koncentrat

OTAPALO za TAXOTERE

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel
za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml (Punjenje 0,61 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA/OTAPALO ZA TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

OTAPALO za TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

13% (*m/m*) 95%-tnog etanola u vodi za injekcije (za detaljnije informacije vidjeti uputu o lijeku)
1,5 ml (Punjenje 1,98 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU
KUTIJA/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

docetaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrata za otopinu za infuziju
80 mg docetaksela u 2 ml polisorbata 80 (40 mg/ml)
Punjenje: 94,4 mg/2,36 ml
1 bočica otapala za TAXOTERE
13% (*m/m*) 95%-tnog etanola u vodi za injekcije
Punjenje: 7,33 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

TAXOTERE bočica: polisorbat 80, citratna kiselina.
Bočica s otapalom: etanol 95% (za detaljnije informacije vidjeti Uputu o lijeku), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Jedno pakiranje TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrata i otapala za otopinu za infuziju sadržava:
- jednu jednodoznu bočicu s koncentratom,
- jednu jednodoznu bočicu s otapalom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

UPOZORENJE: koncentrat je potrebno razrijediti cjelokupnim sadržajem bočice s otapalom. Vidjeti priložene upute za pripremu.

Za intravensku primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

CITOTOKSIČNO
Primjena lijeka mora biti pod nadzorom liječnika educiranog za liječenje citostaticima.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 2°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

Bočice za jednokratnu uporabu - neiskorišteni lijek treba odgovarajuće zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
KONCENTRAT i OTAPALO/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

docetaksel

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

TAXOTERE koncentrat

OTAPALO za TAXOTERE

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel
za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml (Punjenje 2,36 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA/OTAPALO ZA TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

OTAPALO za TAXOTERE 80 mg/2 ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

13% (*m/m*) 95%-tnog etanola u vodi za injekcije (za detaljnije informacije vidjeti uputu o lijeku)
6 ml (Punjenje 7,33 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA / TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela u obliku docetaksel trihidrata.

Jedna bočica s 1 ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 80, etanol bezvodni (za detaljnije informacije vidjeti Uputu o lijeku) i citratna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spremno za dodavanje u infuzijsku otopinu.
UPOZORENJE: Izvucite potrebnu količinu ovog koncentrata docetaksela (**20 mg/ml**) iz bočice i izravno ju dodajte u infuzijsku otopinu. Vidjeti priložene upute za pripremu lijeka.

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

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

CITOTOKSIČNO
Primjena lijeka mora biti pod nadzorom liječnika educiranog za liječenje citostaticima.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

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

Neiskorišteni lijek treba odgovarajuće zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE / TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilni koncentrat
docetaksel
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Sadrži bezvodni etanol (vidjeti uputu o lijeku)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA / TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela u obliku docetaksel trihidrata.

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadržava 80 mg docetaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 80, etanol bezvodni (za detaljnije informacije vidjeti Uputu o lijeku) i citratna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spremno za dodavanje u infuzijsku otopinu.
UPOZORENJE: Izvucite potrebnu količinu ovog koncentrata docetaksela (**20 mg/ml**) iz bočice i izravno ju dodajte u infuzijsku otopinu. Vidjeti priložene upute za pripremu lijeka.

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

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

CITOTOKSIČNO
Primjena lijeka mora biti pod nadzorom liječnika educiranog za liječenje citostaticima.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

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

Neiskorišteni lijek treba odgovarajuće zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE / TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterilni koncentrat
docetaksel
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Sadrži bezvodni etanol (vidjeti uputu o lijeku)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA / TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. NAZIV LIJEKA

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat za otopinu za infuziju
docetaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadržava 20 mg docetaksela u obliku docetaksel trihidrata.

Jedna bočica s 8 ml koncentrata sadržava 160 mg docetaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 80, etanol bezvodni (za detaljnije informacije vidjeti Uputu o lijeku) i citratna kiselina.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spremno za dodavanje u infuzijsku otopinu.
UPOZORENJE: Izvucite potrebnu količinu ovog koncentrata docetaksela (**20 mg/ml**) iz bočice i izravno ju dodajte u infuzijsku otopinu. Vidjeti priložene upute za pripremu lijeka.

Bočica za jednokratnu upotrebu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

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

CITOTOKSIČNO
Primjena lijeka mora biti pod nadzorom liječnika educiranog za liječenje citostaticima.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

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

Neiskorišteni lijek treba odgovarajuće zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/95/002/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE / TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterilni koncentrat
docetaksel
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Sadrži bezvodni etanol (vidjeti uputu o lijeku)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat i otapalo 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 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 TAXOTERE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE
3. Kako primjenjivati TAXOTERE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TAXOTERE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TAXOTERE i za što se koristi

Ovaj lijek se zove TAXOTERE. Uobičajeni naziv je docetaksel. Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.
Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

TAXOTERE 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, TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE

TAXOTERE se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka TAXOTERE (naveden u dijelu 6).
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka TAXOTERE, obavit ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti TAXOTERE. U slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate bol u trbuhu ili osjetljivost na dodir, proljev, krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (rektuma), krv u stolici ili vrućicu. Ovi simptomi mogu biti prvi znakovi ozbiljne toksičnosti u probavnom sustavu koja može biti smrtonosna. Vaš bi liječnik trebao odmah reagirati na njih.

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.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema sa srcem.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste doživjeli alergijsku reakciju na prethodnu terapiju paklitakselom.

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 TAXOTERE te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka TAXOTERE, 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.

Teške kožne tegobe poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) prijavljene su kod primjene lijeka TAXOTERE:

- Simptomi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize TEN) mogu uključivati pojavu mjehurića, guljenje ili krvarenje bilo kojeg dijela kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) sa ili bez pojave osipa. Također, istovremeno možete imati simptome nalik gripi, poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.
- Simptomi akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) mogu uključivati crveni, ljuskasti široko rasprostranjen osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.

Ako razvijete teške kožne reakcije ili bilo koju od gore navedenih reakcija, odmah se javite liječniku.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s bubrezima ili visoke razine mokraćne kiseline u krvi prije početka liječenja lijekom TAXOTERE.

TAXOTERE sadrži alkohol. Ako ste ovisni o alkoholu, imate epilepsiju ili oštećenje funkcije jetre, razgovarajte sa svojim liječnikom. Pogledajte također dio „TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)“ dalje u tekstu.

Drugi lijekovi i TAXOTERE

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 TAXOTERE ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

TAXOTERE NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja, jer TAXOTERE može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom TAXOTERE.

Muškarci koji primaju TAXOTERE ne smiju začeti dijete i moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja tim lijekom. Preporučuje se da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaksel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Količina alkohola u ovom lijeku može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Mogu vam se javiti nuspojave ovog lijeka koje mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima, korištenja alata ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave). Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve prije savjetovanja s vašim liječnikom, medicinskom sestrom ili bolničkim ljekarnikom.

TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 13% (*m/m*) 95%-tnog *V/V* etanola (alkohola), odnosno do 252 mg 95%-tnog *V/V* etanola po bočici otapala, što odgovara količini od 6 ml piva ili 2,6 ml vina.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina kao što su bolesnici s jetrenom bolešću ili epilepsijom.
Količina alkohola u ovom lijeku može imati učinak na središnji živčani sustav (dio živčanog sustava koji uključuje mozak i leđnu moždinu).

3. Kako primjenjivati TAXOTERE

TAXOTERE 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 (m^2) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

TAXOTERE ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primit ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primati 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

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.
Ako ste imali alergijsku reakciju na paklitaksel, možete također doživjeti alergijsku reakciju na docetaksel, koja može biti teža.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka TAXOTERE 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 suzenje 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. U pojedinim slučajevima (nepoznata učestalost) primijećen je trajan gubitak 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 menstruacijskog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini
- infekcija gornjih dišnih puteva.

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 su redovite krvne pretrage)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- smanjena razina kalija, kalcija i/ili fosfata u krvi.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- krvni ugrušci
- akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vrste raka krvi) mogu se javiti kod bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima

Rijetko (mogu se javiti manje od 1 na 1000 osoba):
- upala debelog crijeva, tankog crijeva, koja može biti smrtonosna (nepoznata učestalost); probušenje stijenke crijeva

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**:**
- 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 i/ili magnezija u krvi (poremećaji ravnoteže elektrolita).
- ventrikularna aritmija ili ventrikularna tahikardija (koja se manifestira kao nepravilni i/ili ubrzani otkucaji srca, teški nedostatak zraka, omaglica i/ili nesvjestica). Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni. Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.
- pojava reakcije na prethodnom mjestu injiciranja kod primjene injekcije na novom mjestu
- ne-Hodgkinov limfom (rak koji pogađa imunološki sustav) i druge vrste raka mogu se javiti u bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pojava mjehurića, guljenje ili krvarenje na bilo kojem dijelu kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili

stopala) sa ili bez osipa. Također istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.)
- Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.)
- Sindrom lize tumora je ozbiljno stanje koje se otkriva promjenama rezultata krvnih pretraga kao što su povišene razine mokraćne kiseline, kalija, fosfora i snižene razine kalcija; a rezultira simptomima kao što su napadaji, zatajenje bubrega (smanjena količina ili tamna mokraća) i poremećaj srčanog ritma. Ako se ovo dogodi, odmah se morate obratiti Vašem liječniku.
- Miozitis (upala mišića – vrućina, crvenilo i otečenost- koja uzrokuje bol u mišićima i slabost)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To 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 TAXOTERE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, zaštitnom blister pakiranju i bočicama.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 2°C.
Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljenu otopinu koncentrata treba primijeniti odmah nakon priprave. Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine, međutim, dokazana je do 8 sati, uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

Infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon priprave, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TAXOTERE bočica s koncentratom sadrži
- Djelatna tvar je docetaksel (u obliku trihidrata). Jedan ml otopine docetaksela sadržava 40 mg bezvodnog docetaksela. Jedna bočica sadržava 20 mg/0,5 ml docetaksela.
- Drugi sastojci su polisorbat 80 i citratna kiselina.

Što bočica s otapalom sadrži
13% (*m/m*) 95%-tnog etanola (vidjeti dio 2) u vodi za injekcije.

Kako TAXOTERE izgleda i sadržaj pakiranja
TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju je prozirna, viskozna, žuta do smeđežuta otopina.

Jedno pakiranje sadrži:
- 1 jednodoznu bočicu s koncentratom i
- 1 jednodoznu bočicu s otapalom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođači
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU TE OTAPALA ZA TAXOTERE

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme TAXOTERE otopine koncentrata i TAXOTERE otopine za infuziju

1. FORMULACIJA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat za otopinu za infuziju bistra je viskozna, žuta do žutosmeđa otopina koja sadrži 40 mg/ml docetaksela (bezvodnog) u polisorbatu 80 i citratnoj kiselini. Otapalo za TAXOTERE je 13% *m/m* otopina 95%-tnog etanola u vodi za injekcije.

2. PAKIRANJA LIJEKA

TAXOTERE je dostupan u jednodoznim bočicama.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) i jednu bočicu otapala za TAXOTERE u zaštitnom blister pakiranju.

TAXOTERE bočice treba čuvati na temperaturi od 2°C do 25°C, zaštićeno od svjetlosti. TAXOTERE se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, zaštitnom blister pakiranju i bočicama.

2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml bočica

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml bočica je prozirna staklena bočica od 7 ml sa zelenim "flip-off" zatvaračem.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml bočica sadržava otopinu docetaksela u polisorbatu 80, u koncentraciji od 40 mg/ml.
- Jedna TAXOTERE 20 mg/0,5 ml bočica sadržava 0,5 ml otopine docetaksela u polisorbatu 80, koncentracije 40 mg/ml (volumen punjenja 24,4 mg/0,61 ml). Taj volumen punjenja utvrđen je tijekom razvoja lijeka TAXOTERE kako bi se nadoknadio gubitak tekućine koji nastaje tijekom pripreme otopine koncentrata (vidjeti dio 4), zbog pjenjenja, adhezije za stijenku bočice i neiskoristivog volumena koji zaostaje u bočici. Ovo punjenje u suvišku osigurava da, nakon razrjeđivanja s cjelokupnim sadržajem priloženog otapala za TAXOTERE, minimalni iskoristivi volumen pripremljene otopine koncentrata od 2 ml sadržava 10 mg/ml docetaksela, što odgovara deklariranoj količini od 20 mg/0,5 ml po bočici.

2.2 Bočica s otapalom za TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Bočica s otapalom za TAXOTERE 20 mg/0,5 ml je prozirna staklena bočica od 7 ml s transparentnim bezbojnim "flip-off" zatvaračem.
- Otapalo za TAXOTERE sadrži 13% *m/m* otopinu 95%-tnog etanola u vodi za injekcije.
- Jedna bočica otapala za TAXOTERE 20 mg/0,5 ml sadrži 1,98 ml. Taj volumen utvrđen je na temelju volumena punjenja bočice TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Dodatkom cijelog sadržaja bočice otapala sadržaju bočice TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju, dobiva se pripremljena otopina koncentrata u koncentraciji od 10 mg/ml docetaksela.

3. PREPORUKE ZA SIGURNO RUKOVANJE

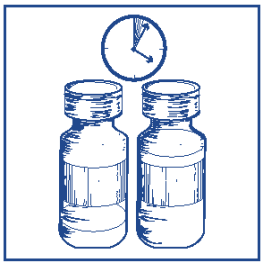
TAXOTERE je antineoplastična tvar te se njime, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora oprezno rukovati u pripremi TAXOTERE otopina. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat, pripremljena otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako TAXOTERE koncentrat, otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

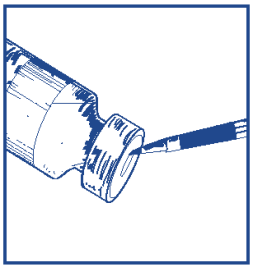
4. PRIPREMA ZA INTRAVENSKU PRIMJENU

4.1 Priprema TAXOTERE otopine koncentrata (10 mg docetaksela/ml)

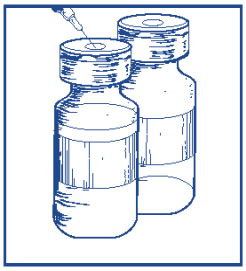
4.1.1 Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija lijeka TAXOTERE iz hladnjaka i ostavite ih na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) 5 minuta.



4.1.2 Rabeći štrcaljku s iglom, aseptički izvucite cjelokupni sadržaj otapala za TAXOTERE, djelomično okrećući bočicu otapala naopako.

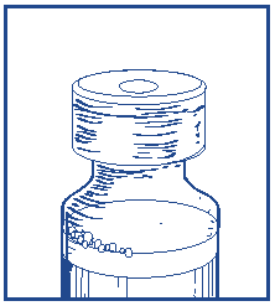


4.1.3 Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u odgovarajuću bočicu lijeka TAXOTERE.



4.1.4 Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte okretanjem bočice gore-dolje najmanje 45 sekundi. Ne tresite.

4.1.5 Ostavite bočicu s pripremljenom otopinom koncentrata na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) oko 5 minuta, a zatim provjerite je li otopina homogena i bistra (pojava pjene je uobičajena i nakon 5 minuta zbog polisorbata 80 u sastavu).

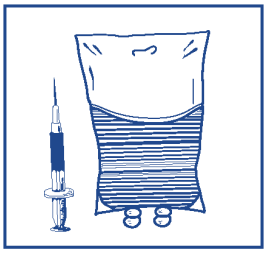


Pripremljena otopina koncentrata sadržava 10 mg/ml docetaksela i treba se upotrijebiti odmah nakon priprave. Fizikalna i kemijska stabilnost otopine dokazana je, međutim, do 8 sati pri temperaturi od 2º do 8º C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

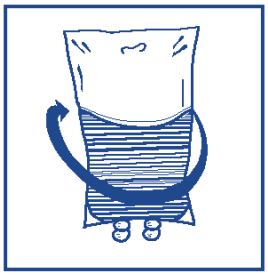
4.2 Priprema otopine za infuziju

4.2.1 Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice s pripremljenom otopinom koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na temelju potrebne doze izražene u mg, aseptički izvucite odgovarajući volumen otopine koncentrata s 10 mg/ml docetaksela iz odgovarajućeg broja bočica s pripremljenom otopinom koncentrata, koristeći graduirane štrcaljke s iglom. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 14 ml pripremljene otopine koncentrata docetaksela.

4.2.2 Ubrizgajte potrebni volumen pripremljene otopine koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml, koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju. Ako je potrebna doza veća od 200 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml docetaksela.



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



4.2.4 TAXOTERE infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon pripreme i to uz aseptičku primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C) i uobičajenom osvjetljenju.

4.2.5 Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, pripremljena otopina koncentrata TAXOTERE i TAXOTERE otopine za infuziju moraju biti vizualno provjerene prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

5. ZBRINJAVANJE

Sav otpadni materijal korišten za razrjeđivanje ili primjenu lijeka treba zbrinuti sukladno standardnim procedurama. 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.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat i otapalo 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 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 TAXOTERE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE
3. Kako primjenjivati TAXOTERE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TAXOTERE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TAXOTERE i za što se koristi

Ovaj lijek se zove TAXOTERE. Uobičajeni naziv je docetaksel. Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.
Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

TAXOTERE 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, TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE

TAXOTERE se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka TAXOTERE (naveden u dijelu 6.).
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka TAXOTERE, obavit ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti TAXOTERE. U slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate bol u trbuhu ili osjetljivost na dodir, proljev, krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (rektuma), krv u stolici ili vrućicu. Ovi simptomi mogu biti prvi znakovi ozbiljne toksičnosti u probavnom sustavu koja može biti smrtonosna. Vaš bi liječnik trebao odmah reagirati na njih.

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.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema sa srcem.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste doživjeli alergijsku reakciju na prethodnu terapiju paklitakselom.

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 TAXOTERE te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka TAXOTERE, 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.

Teške kožne tegobe poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) prijavljene su kod primjene lijeka TAXOTERE:

- Simptomi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) mogu uključivati pojavu mjehurića, guljenje ili krvarenje bilo kojeg dijela kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) s ili bez pojave osipa. Također, istovremeno možete imati simptome nalik gripi, poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.
- Simptomi AGEP mogu uključivati crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.

Ako razvijete teške kožne reakcije ili bilo koju od gore navedenih reakcija, odmah se javite liječniku.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s bubrezima ili visoke razine mokraćne kiseline u krvi prije početka liječenja lijekom TAXOTERE.

TAXOTERE sadrži alkohol. Ako ste ovisni o alkoholu, imate epilepsiju ili oštećenje funkcije jetre, razgovarajte sa svojim liječnikom. Pogledajte također dio „TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)“ dalje u tekstu.

Drugi lijekovi i TAXOTERE

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 TAXOTERE ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

TAXOTERE NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja, jer TAXOTERE može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom TAXOTERE.

Muškarci koji primaju TAXOTERE ne smiju začeti dijete i moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja tim lijekom. Preporučuje se da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaksel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Količina alkohola u ovom lijeku može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Mogu vam se javiti nuspojave ovog lijeka koje mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima, korištenja alata ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave). Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve prije savjetovanja s vašim liječnikom, medicinskom sestrom ili bolničkim ljekarnikom.

TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 13% (*m/m*) 95%-tnog *V/V* etanola (alkohola), odnosno do 932 mg 95%-tnog *V/V* etanola po bočici otapala, što odgovara količini od 23 ml piva ili 9,5 ml vina.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina kao što su bolesnici s jetrenom bolešću ili epilepsijom.
Količina alkohola u ovom lijeku može imati učinak na središnji živčani sustav (dio živčanog sustava koji uključuje mozak i leđnu moždinu).

3. Kako primjenjivati TAXOTERE

TAXOTERE 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 (m^2) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

TAXOTERE ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primit ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primati 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

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.
Ako ste imali alergijsku reakciju na paklitaksel, možete također doživjeti alergijsku reakciju na docetaksel, koja može biti teža.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka TAXOTERE 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 suzenje 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. U pojedinim slučajevima (nepoznata učestalost) primijećen je trajan gubitak 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 menstruacijskog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini
- infekcija gornjih dišnih puteva.

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)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- smanjena razina kalija, kalcija i/ili fosfata u krvi.

Manje često (mogu se javiti manje od 1 na 100 osoba):
- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- krvni ugrušci
- akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vrste raka krvi) mogu se javiti kod bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima

Rijetko (mogu se javiti manje od 1 na 1000 osoba):
- upala debelog crijeva, tankog crijeva, koja može biti smrtonosna (nepoznata učestalost); probušenje stijenke crijeva

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**:**
- 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 i/ili magnezija u krvi (poremećaji ravnoteže elektrolita).
- ventrikularna aritmija ili ventrikularna tahikardija (koja se manifestira kao nepravilni i/ili ubrzani otkucaji srca, teški nedostatak zraka, omaglica i/ili nesvjestica). Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni. Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.
- pojava reakcije na prethodnom mjestu injiciranja kod primjene injekcije na novom mjestu
- ne-Hodgkinov limfom (rak koji pogađa imunološki sustav) i druge vrste raka mogu se javiti u bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pojava mjehurića, guljenje ili krvarenje na bilo kojem dijelu kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) sa ili bez osipa. Također istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.)

- Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.)
- Sindrom lize tumora je ozbiljno stanje koje se otkriva promjenama rezultata krvnih pretraga kao što su povišene razine mokraćne kiseline, kalija, fosfora i snižene razine kalcija; a rezultira simptomima kao što su napadaji, zatajenje bubrega (smanjena količina ili tamna mokraća) i poremećajem srčanog ritma. Ako se ovo dogodi, odmah se morate obratiti Vašem liječniku.
- Miozitis (upala mišića – vrućina, crvenilo i otečenost - koja uzrokuje bol u mišićima i slabost)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To 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 TAXOTERE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, zaštitnom blister pakiranju i bočicama.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C ili ispod 2°C.
Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljenu otopinu koncentrata treba primijeniti odmah nakon priprave. Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine, međutim, dokazana je do 8 sati, uz čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

Infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon priprave, uz čuvanje na sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TAXOTERE bočica s koncentratom sadrži
- Djelatna tvar je docetaksel (u obliku trihidrata). Jedan ml otopine docetaksela sadržava 40 mg bezvodnog docetaksela. Jedna bočica sadržava 80 mg/2 ml docetaksela.
- Drugi sastojci su polisorbat 80 i citratna kiselina.

Što bočica s otapalom sadrži
13% (*m/m*) 95%-tnog etanola (vidjeti dio 2) u vodi za injekcije.

Kako TAXOTERE izgleda i sadržaj pakiranja
TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat za otopinu za infuziju je prozirna, viskozna, žuta do smeđežuta otopina.

Jedno pakiranje sadrži:
- 1 jednodoznu bočicu s koncentratom i
- 1 jednodoznu bočicu s otapalom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly

Francuska

Proizvođači
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU TE OTAPALA ZA TAXOTERE

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme TAXOTERE otopine koncentrata i TAXOTERE otopine za infuziju

1. FORMULACIJA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat za otopinu za infuziju bistra je viskozna, žuta do žutosmeđa otopina koja sadrži 40 mg/ml docetaksela (bezvodnog) u polisorbatu 80 i citratnoj kiselini. Otapalo za TAXOTERE je 13% *m/m* otopina 95%-tnog etanola u vodi za injekcije.

2. PAKIRANJA LIJEKA

TAXOTERE je dostupan u jednodoznim bočicama.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu TAXOTERE (80 mg/2 ml) i jednu bočicu otapala za TAXOTERE u zaštitnom blister pakiranju.

TAXOTERE bočice treba čuvati na temperaturi od 2°C do 25°C, zaštićeno od svjetlosti. TAXOTERE se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, zaštitnom blister pakiranju i bočicama.

2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml bočica

- TAXOTERE 80 mg/2 ml bočica je prozirna staklena bočica od 15 ml s crvenim "flip-off" zatvaračem.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml bočica sadržava otopinu docetaksela u polisorbatu 80, u koncentraciji od 40 mg/ml.
- Jedna TAXOTERE 80 mg/2 ml bočica sadržava 2,0 ml otopine docetaksela u polisorbatu 80, koncentracije 40 mg/ml (volumen punjenja 94,4 mg/2,36 ml). Taj volumen punjenja utvrđen je tijekom razvoja lijeka TAXOTERE kako bi se nadoknadio gubitak tekućine koji nastaje tijekom pripreme otopine koncentrata (vidjeti dio 4), zbog pjenjenja, adhezije za stijenku bočice i neiskoristivog volumena koji zaostaje u bočici. Ovo punjenje u suvišku osigurava da, nakon razrjeđivanja s cjelokupnim sadržajem priloženog otapala za TAXOTERE, minimalni iskoristivi volumen pripremljene otopine koncentrata od 8 ml sadržava 10 mg/ml docetaksela, što odgovara deklariranoj količini od 80 mg/2 ml po bočici.

2.2 Bočica s otapalom za TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Bočica s otapalom za TAXOTERE 80 mg/2 ml je prozirna staklena bočica od 15 ml s transparentnim bezbojnim "flip-off" zatvaračem.
- Otapalo za TAXOTERE sadrži 13% *m/m* otopinu 95%-tnog etanola u vodi za injekcije.
- Jedna bočica otapala za TAXOTERE 80 mg/2 ml sadrži 7,33 ml. Taj volumen utvrđen je na temelju volumena punjenja bočice TAXOTERE 80 mg/2 ml. Dodatkom cijelog sadržaja bočice otapala sadržaju bočice TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrata za otopinu za infuziju, dobiva se pripremljena otopina koncentrata u koncentraciji od 10 mg/ml docetaksela.

3. PREPORUKE ZA SIGURNO RUKOVANJE

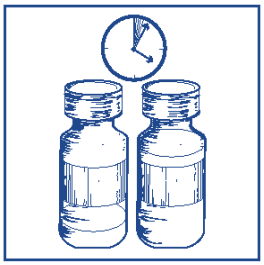
TAXOTERE je antineoplastična tvar te se njime, kao što je slučaj i sa svim ostalim potencijalno toksičnim spojevima, mora oprezno rukovati u pripremi TAXOTERE otopina. Preporuča se uporaba rukavica.

Ako TAXOTERE koncentrat, pripremljena otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako TAXOTERE koncentrat, otopina koncentrata ili otopina za infuziju dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

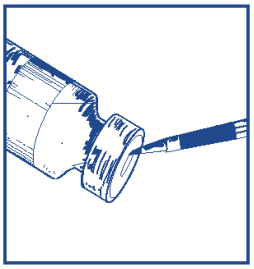
4. PRIPREMA ZA INTRAVENSKU PRIMJENU

4.1 Priprema TAXOTERE otopine koncentrata (10 mg docetaksela/ml)

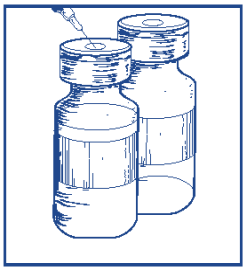
4.1.1 Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, izvadite potreban broj kutija lijeka TAXOTERE iz hladnjaka i ostavite ih na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) 5 minuta.



4.1.2 Rabeći štrcaljku s iglom, aseptički izvucite cjelokupni sadržaj otapala za TAXOTERE, djelomično okrećući bočicu otapala naopako.

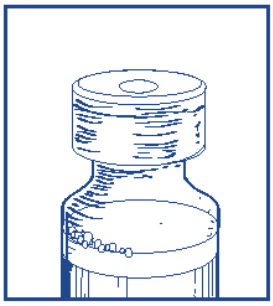


4.1.3 Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u odgovarajuću bočicu lijeka TAXOTERE.



4.1.4 Uklonite štrcaljku i iglu te ručno promiješajte okretanjem bočice gore-dolje najmanje 45 sekundi. Ne tresite.

4.1.5 Ostavite bočicu s pripremljenom otopinom koncentrata na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) oko 5 minuta, a zatim provjerite je li otopina homogena i bistra (pojava pjene je uobičajena i nakon 5 minuta zbog polisorbata 80 u sastavu).

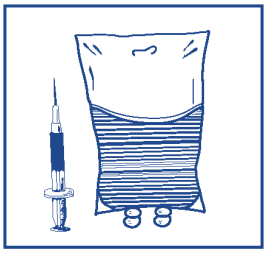


Pripremljena otopina koncentrata sadržava 10 mg/ml docetaksela i treba se upotrijebiti odmah nakon priprave. Fizikalna i kemijska stabilnost otopine dokazana je, međutim, do 8 sati pri temperaturi od 2º do 8º C ili pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C).

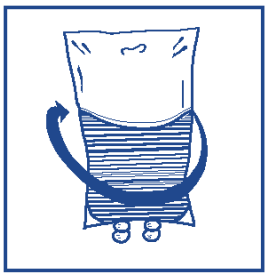
4.2 Priprema otopine za infuziju

4.2.1 Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice s pripremljenom otopinom koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na temelju potrebne doze izražene u mg, aseptički izvucite odgovarajući volumen otopine koncentrata s 10 mg/ml docetaksela iz odgovarajućeg broja bočica s pripremljenom otopinom koncentrata, koristeći graduirane štrcaljke s iglom. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 14 ml pripremljene otopine koncentrata docetaksela.

4.2.2 Ubrizgajte potrebni volumen pripremljene otopine koncentrata u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml, koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijevog klorida za infuziju. Ako je potrebna doza veća od 200 mg docetaksela, upotrijebite veći volumen infuzijskog sredstva, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/ml docetaksela.



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



4.2.4 TAXOTERE infuzijska otopina mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon pripreme i to uz aseptičku primjenu jednosatnom intravenskom infuzijom pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C) i uobičajenom osvjetljenju.

4.2.5 Kao što je slučaj sa svim parenteralnim pripravcima, pripremljena otopina koncentrata TAXOTERE i TAXOTERE otopine za infuziju moraju biti vizualno provjerene prije primjene, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

5. ZBRINJAVANJE

Sav otpadni materijal korišten za razrjeđivanje ili primjenu lijeka treba zbrinuti sukladno standardnim procedurama. 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.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TAXOTERE 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 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 TAXOTERE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE
3. Kako primjenjivati TAXOTERE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TAXOTERE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TAXOTERE i za što se koristi

Ovaj lijek se zove TAXOTERE. Uobičajeni naziv je docetaksel. Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.
Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

TAXOTERE 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, TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE

TAXOTERE se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka TAXOTERE (naveden u dijelu 6.).
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka TAXOTERE, obavit ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti TAXOTERE. U slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate bol u trbuhu ili osjetljivost na dodir, proljev, krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (rektuma), krv u stolici ili vrućicu. Ovi simptomi mogu biti prvi znakovi ozbiljne toksičnosti u probavnom sustavu koja može biti smrtonosna. Vaš bi liječnik trebao odmah reagirati na njih.

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.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema sa srcem.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste doživjeli alergijsku reakciju na prethodnu terapiju paklitakselom.

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 TAXOTERE te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka TAXOTERE, 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.

Teške kožne tegobe poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) prijavljene su kod primjene lijeka TAXOTERE:

- Simptomi Stevens-Johnsovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) mogu uključivati pojavu mjehurića, guljenje ili krvarenje bilo kojeg dijela kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) s ili bez pojave osipa. Također, istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.
- Simptomi akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) mogu uključivati crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.

Ako razvijete teške kožne reakcije ili bilo koju od gore navedenih reakcija, odmah se javite liječniku.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s bubrezima ili visoke razine mokraćne kiseline u krvi prije početka liječenja lijekom TAXOTERE.

TAXOTERE sadrži alkohol. Ako ste ovisni o alkoholu, imate epilepsiju ili oštećenje funkcije jetre, razgovarajte sa svojim liječnikom. Pogledajte također dio "TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)" dalje u tekstu.

Drugi lijekovi i TAXOTERE

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 TAXOTERE ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

TAXOTERE NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja, jer TAXOTERE može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom TAXOTERE.

Muškarci koji primaju TAXOTERE ne smiju začeti dijete i moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja tim lijekom. Preporučuje se da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaksel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Količina alkohola u ovom lijeku može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Mogu vam se javiti nuspojave ovog lijeka koje mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima, korištenja alata ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave). Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve prije savjetovanja s vašim liječnikom, medicinskom sestrom ili bolničkim ljekarnikom.

TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)

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

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može imati učinak na središnji živčani sustav (dio živčanog sustava koji uključuje mozak i leđnu moždinu).

3. Kako primjenjivati TAXOTERE

TAXOTERE 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 (m^2) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

TAXOTERE ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primit ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primati 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

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.
Ako ste imali alergijsku reakciju na paklitaksel, možete također doživjeti alergijsku reakciju na docetaksel, koja može biti teža.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka TAXOTERE 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)
- nesanica
- osjećaj utrnulosti ili bockanja ili bol u zglobovima i mišićima
- glavobolja
- promjene osjeta okusa
- upala oka ili povećano suzenje 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. U pojedinim slučajevima (nepoznata učestalost) primijećen je trajan gubitak 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 menstruacijskog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini
- infekcija gornjih dišnih puteva

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)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- smanjena razina kalija, kalcija i/ili fosfata u krvi

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- krvni ugrušci
- akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vrste raka krvi) mogu se javiti kod bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima

Rijetko (mogu se javiti manje od 1 na 1000 osoba):
- upala debelog crijeva, tankog crijeva, koja može biti smrtonosna (nepoznata učestalost); probušenje stijenke crijeva

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**:**
- 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 i/ili magnezija u krvi (poremećaji ravnoteže elektrolita).
- ventrikularna aritmija ili ventrikularna tahikardija (koja se manifestira kao nepravilni i/ili ubrzani otkucaji srca, teški nedostatak zraka, omaglica i/ili nesvjestica). Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni. Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.
- pojava reakcije na prethodnom mjestu injiciranja kod primjene injekcije na novom mjestu
- ne-Hodgkinov limfom (rak koji pogađa imunološki sustav) i druge vrste raka mogu se javiti u bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pojava mjehurića, guljenje ili krvarenje na bilo kojem dijelu kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) sa ili bez osipa. Također istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.)

- Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.)
- Sindrom lize tumora je ozbiljno stanje koje se otkriva promjenama rezultata krvnih pretraga kao što su povišene razine mokraćne kiseline, kalija, fosfora i snižene razine kalcija; a rezultira simptomima kao što su napadaji, zatajenje bubrega (smanjena količina ili tamna mokraća) i poremećajem srčanog ritma. Ako se ovo dogodi, odmah se morate obratiti Vašem liječniku.
- Miozitis (upala mišića – vrućina, crvenilo i otečenost - koja uzrokuje bol u mišićima i slabost)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To 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 TAXOTERE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza "EXP". 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, odmah upotrijebite pripremljenu otopinu. 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 25ºC, 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 8ºC.

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 TAXOTERE sadrži
- Djelatna tvar je docetaksel (u obliku docetaksel trihidrata). Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela.
- Drugi sastojci su polisorbat 80, etanol, bezvodni (vidjeti dio 2) i citratna kiselina.

Kako TAXOTERE izgleda i sadržaj pakiranja
TAXOTERE koncentrat za otopinu za infuziju je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

Pakiranje sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici od 7 ml, sa zelenim aluminijskim prstenom i zelenim plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu s 1 ml koncentrata (20 mg docetaksela).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođači
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Njemačka
ili
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU TAXOTERE 20 mg/1 ml KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme TAXOTERE infuzijske otopine.

Preporuke za sigurno rukovanje
Docetaksel 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 TAXOTERE koncentrat ili infuzijska otopina dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako TAXOTERE dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju
NEMOJTE KORISTITI druge lijekove s docetakselom, koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju), koji sadržava samo 1 bočicu.

TAXOTERE 20 mg/1 ml 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 primjeniti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika. Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice TAXOTERE koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 7 ml docetaksel koncentrata za otopinu.
- Rabeći kalibriranu štrcaljku s pričvršćenom iglom od 21G, aseptički uvucite potrebnu količinu koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici TAXOTERE 20 mg/1 ml, 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/razrijeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a infuzijska otopina se mora primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika.
  Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25ºC. 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 do 8ºC.
  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, otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije uporabe, 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 bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TAXOTERE 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 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 TAXOTERE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE
3. Kako primjenjivati TAXOTERE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TAXOTERE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TAXOTERE i za što se koristi

Ovaj lijek se zove TAXOTERE. Uobičajeni naziv je docetaksel. Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.
Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

TAXOTERE 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, TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE

TAXOTERE se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka TAXOTERE (naveden u dijelu 6.).
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka TAXOTERE, obavit ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti TAXOTERE. U slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate bol u trbuhu ili osjetljivost na dodir, proljev, krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (rektuma), krv u stolici ili vrućicu. Ovi simptomi mogu biti prvi znakovi ozbiljne toksičnosti u probavnom sustavu koja može biti smrtonosna. Vaš bi liječnik trebao odmah reagirati na njih.

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.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema sa srcem.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste doživjeli alergijsku reakciju na prethodnu terapiju paklitakselom.

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 TAXOTERE te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka TAXOTERE, 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.

Teške kožne tegobe poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) prijavljene su nakon primjene lijeka TAXOTERE:

- Simptomi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) mogu uključivati pojavu mjehurića, guljenje ili krvarenje bilo kojeg dijela kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) s ili bez pojave osipa. Također, istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.
- Simptomi akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) mogu uključivati crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.

Ako razvijete teške kožne reakcije ili bilo koju od gore navedenih reakcija, odmah se javite liječniku.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s bubrezima ili visoke razine mokraćne kiseline u krvi prije početka liječenja lijekom TAXOTERE.

TAXOTERE sadrži alkohol. Ako ste ovisni o alkoholu, imate epilepsiju ili oštećenje funkcije jetre, razgovarajte sa svojim liječnikom. Pogledajte također dio "TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)" dalje u tekstu..

Drugi lijekovi i TAXOTERE

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 TAXOTERE ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

TAXOTERE NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja, jer TAXOTERE može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom TAXOTERE.

Muškarci koji primaju TAXOTERE ne smiju začeti dijete i moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja tim lijekom. Preporučuje se da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaksel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Količina alkohola u ovom lijeku može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Mogu vam se javiti nuspojave ovog lijeka koje mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima, korištenja alata ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave). Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve prije savjetovanja s vašim liječnikom, medicinskom sestrom ili bolničkim ljekarnikom.

TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)

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

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može imati učinak na središnji živčani sustav (dio živčanog sustava koji uključuje mozak i leđnu moždinu).

3. Kako primjenjivati TAXOTERE

TAXOTERE 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 (m^2) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

TAXOTERE ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primit ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primati 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

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.
Ako ste imali alergijsku reakciju na paklitaksel, možete također doživjeti alergijsku reakciju na docetaksel, koja može biti teža.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka TAXOTERE 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 suzenje 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. U pojedinim slučajevima (nepoznata učestalost) primijećen je trajan gubitak 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 menstruacijskog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini
- infekcija gornjih dišnih puteva.

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)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- smanjena razina kalija, kalcija i/ili fosfata u krvi

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- krvni ugrušci
- akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vrste raka krvi) mogu se javiti kod bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima

Rijetko (mogu se javiti manje od 1 na 1000 osoba):
- upala debelog crijeva, tankog crijeva, koja može biti smrtonosna (nepoznata učestalost); probušenje stijenke crijeva

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**:**
- 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 i/ili magnezija u krvi (poremećaji ravnoteže elektrolita).
- ventrikularna aritmija ili ventrikularna tahikardija (koja se manifestira kao nepravilni i/ili ubrzani otkucaji srca, teški nedostatak zraka, omaglica i/ili nesvjestica). Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni. Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.
- pojava reakcije na prethodnom mjestu injiciranja kod primjene injekcije na novom mjestu
- ne-Hodgkinov limfom (rak koji pogađa imunološki sustav) i druge vrste raka mogu se javiti u bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pojava mjehurića, guljenje ili krvarenje na bilo kojem dijelu kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) sa ili bez osipa. Također istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.)

- Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.)
- Sindrom lize tumora je ozbiljno stanje koje se otkriva promjenama rezultata krvnih pretraga kao što su povišene razine mokraćne kiseline, kalija, fosfora i snižene razine kalcija; a rezultira simptomima kao što su napadaji, zatajenje bubrega (smanjena količina ili tamna mokraća) i poremećajem srčanog ritma. Ako se ovo dogodi, odmah se morate obratiti Vašem liječniku.
- Miozitis (upala mišića – vrućina, crvenilo i otečenost - koja uzrokuje bol u mišićima i slabost)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To 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 TAXOTERE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza "EXP". 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, odmah upotrijebite pripremljenu otopinu. 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 25ºC, 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 8ºC.

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 TAXOTERE sadrži
- Djelatna tvar je docetaksel (u obliku docetaksel trihidrata). Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela.
- Drugi sastojci su polisorbat 80, etanol, bezvodni (vidjeti dio 2) i citratna kiselina.

Kako TAXOTERE izgleda i sadržaj pakiranja
TAXOTERE koncentrat za otopinu za infuziju je blijedo žuta do smeđežuta otopina.

Pakiranje sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici od 7 ml, sa magenta aluminijskim prstenom i magenta plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu s 4 ml koncentrata (80 mg docetaksela).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođači
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Njemačka
ili
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.

Polska
Sanofi Sp. z o.o.

Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU TAXOTERE 80 mg/4 ml KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme TAXOTERE infuzijske otopine.

Preporuke za sigurno rukovanje
Docetaksel 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 TAXOTERE koncentrat ili infuzijska otopina dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako TAXOTERE dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju
NEMOJTE KORISTITI druge lijekove s docetakselom, koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju), koji sadržava samo 1 bočicu.

TAXOTERE 80 mg/4 ml 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 primjeniti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika. Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice TAXOTERE koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 7 ml docetaksel koncentrata za otopinu.
- Rabeći kalibriranu štrcaljku s pričvršćenom iglom od 21G, aseptički uvucite potrebnu količinu koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici TAXOTERE 80 mg/4 ml, 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/razrijeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a infuzijska otopina se mora primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika.
  Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25ºC. 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 do 8ºC.
  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, otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije uporabe, 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 bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TAXOTERE 160 mg/8 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 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 TAXOTERE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE
3. Kako primjenjivati TAXOTERE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TAXOTERE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TAXOTERE i za što se koristi

Ovaj lijek se zove TAXOTERE. Uobičajeni naziv je docetaksel. Docetaksel je tvar koja se dobiva iz iglica drveta tise.
Docetaksel pripada skupini antitumorskih lijekova, koji se nazivaju taksani.

TAXOTERE 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, TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom.
- Za liječenje ranog karcinoma dojke sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom.
- Za liječenje karcinoma pluća TAXOTERE se primjenjuje sam ili u kombinaciji s cisplatinom.
- Za liječenje karcinoma prostate TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom.
- Za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.
- Za liječenje karcinoma glave i vrata TAXOTERE se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluoruracilom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati TAXOTERE

TAXOTERE se ne smije primijeniti:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na docetaksel ili neki drugi sastojak lijeka TAXOTERE (naveden u dijelu 6.).
- ako imate premali broj bijelih krvnih stanica.
- ako bolujete od teške bolesti jetre.

Upozorenja i mjere opreza

Prije svake primjene lijeka TAXOTERE, obavit ćete krvne pretrage kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica te odgovarajuću funkciju jetre kako biste mogli primiti TAXOTERE. U slučaju poremećaja broja bijelih krvnih stanica, moguće je da taj poremećaj uzrokuje vrućicu ili infekciju.

Odmah obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate bol u trbuhu ili osjetljivost na dodir, proljev, krvarenje iz završnog dijela debelog crijeva (rektuma), krv u stolici ili vrućicu. Ovi simptomi mogu biti prvi znakovi ozbiljne toksičnosti u probavnom sustavu koja može biti smrtonosna. Vaš bi liječnik trebao odmah reagirati na njih.

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.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema sa srcem.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste doživjeli alergijsku reakciju na prethodnu terapiju paklitakselom.

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 TAXOTERE te još dan ili dva nakon toga, kako bi se smanjile određene nuspojave, koje se mogu pojaviti nakon infuzije lijeka TAXOTERE, 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.

Teške kožne tegobe poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) prijavljene su kod primjene lijeka TAXOTERE:

- Simptomi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN) mogu uključivati pojavu mjehurića, guljenje ili krvarenje bilo kojeg dijela kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili stopala) s ili bez pojave osipa. Također, istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.
- Simptomi akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) mogu uključivati crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečenekože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.

Ako razvijete teške kožne reakcije ili bilo koju od gore navedenih reakcija, odmah se javite liječniku.

Obavijestite svog liječnika, bolničkog ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate problema s bubrezima ili visoke razine mokraćne kiseline u krvi prije početka liječenja lijekom TAXOTERE.

TAXOTERE sadrži alkohol. Ako ste ovisni o alkoholu, imate epilepsiju ili oštećenje funkcije jetre, razgovarajte sa svojim liječnikom. Pogledajte također dio "TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)" dalje u tekstu.

Drugi lijekovi i TAXOTERE

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 TAXOTERE ili neki drugi lijek neće djelovati prema očekivanju te da postoji veća vjerojatnost pojave nuspojava. Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

TAXOTERE NE SMIJETE primati ako ste trudni, osim ako to liječnik nije izričito propisao.

Ne smijete zatrudnjeti tijekom uzimanja ovog lijeka i još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate provoditi učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja još 2 mjeseca nakon prestanka liječenja, jer TAXOTERE može biti štetan za nerođeno dijete. Ako zatrudnite tijekom liječenja, odmah obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom TAXOTERE.

Muškarci koji primaju TAXOTERE ne smiju začeti dijete i moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon prestanka liječenja tim lijekom. Preporučuje se da potraže savjet o konzervaciji sperme prije liječenja, jer docetaksel može utjecati na plodnost muškarca.

Upravljanje vozilima i strojevima

Količina alkohola u ovom lijeku može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Mogu vam se javiti nuspojave ovog lijeka koje mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima, korištenja alata ili upravljanja strojevima (vidjeti dio 4. Moguće nuspojave). Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili strojeve prije savjetovanja s vašim liječnikom, medicinskom sestrom ili bolničkim ljekarnikom.

TAXOTERE sadrži etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 50 vol% bezvodnoga etanola (alkohola), odnosno do 3,16 g bezvodnoga etanola po bočici, što odgovara količini od 80 ml piva ili 33 ml vina.

Štetno za ljude koji pate od alkoholizma.
Potrebno je uzeti u obzir kod trudnica ili dojilja, djece i visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom lijeku može imati učinak na središnji živčani sustav (dio živčanog sustava koji uključuje mozak i leđnu moždinu).

3. Kako primjenjivati TAXOTERE

TAXOTERE 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 (m^2) i odrediti dozu koju trebate primiti.

Način i put primjene

TAXOTERE ćete dobiti infuzijom u jednu od vena (intravenska primjena). Infuzija će trajati oko jedan sat i primit ćete je u bolnici.

Učestalost primjene

Obično ćete primati 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 TAXOTERE. 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE može se povećati kada se daje u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima.

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.
Ako ste imali alergijsku reakciju na paklitaksel, možete također doživjeti alergijsku reakciju na docetaksel, koja može biti teža.

Vaše stanje pomno će nadzirati medicinski djelatnici za vrijeme liječenja. Odmah ih obavijestite ako zamijetite bilo koju od ovih nuspojava.

Između infuzija lijeka TAXOTERE 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 suzenje 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. U pojedinim slučajevima (nepoznata učestalost) primijećen je trajan gubitak 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 menstruacijskog ciklusa
- oticanje ruku, stopala, nogu
- umor; ili simptomi nalik gripi
- dobitak ili gubitak na težini
- infekcija gornjih dišnih puteva.

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)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- smanjena razina kalija, kalcija i/ili fosfata u krvi.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):
- nesvjestica
- na mjestu injiciranja: kožne reakcije, flebitis (upala vena) ili oticanje
- krvni ugrušci
- akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vrste raka krvi) mogu se javiti kod bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima

Rijetko (mogu se javiti manje od 1 na 1000 osoba):
- upala debelog crijeva, tankog crijeva, koja može biti smrtonosna (nepoznata učestalost); probušenje stijenke crijeva

Učestalost nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**:**
- 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 i/ili magnezija u krvi (poremećaji ravnoteže elektrolita).
- ventrikularna aritmija ili ventrikularna tahikardija (koja se manifestira kao nepravilni i/ili ubrzani otkucaji srca, teški nedostatak zraka, omaglica i/ili nesvjestica). Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni. Odmah obavijestite svog liječnika ako se to dogodi.
- pojava reakcije na prethodnom mjestu injiciranja kod primjene injekcije na novom mjestu
- ne-Hodgkinov limfom (rak koji pogađa imunološki sustav) i druge vrste raka mogu se javiti u bolesnika koji se liječe zajedno s docetakselom i određenim drugim antitumorskim lijekovima
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pojava mjehurića, guljenje ili krvarenje na bilo kojem dijelu kože (uključujući usne, oči, usta, nos, genitalije, šake ili

stopala) sa ili bez osipa. Također istovremeno možete imati simptome nalik gripi poput vrućice, zimice ili bolnih mišića.)
- Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (crveni, ljuskasti široko rasprostranjeni osip s izbočinama ispod otečene kože (uključujući pregibe na koži, trup i gornje ekstremitete) i mjehuriće praćene vrućicom.)
- Sindrom lize tumora je ozbiljno stanje koje se otkriva promjenama rezultata krvnih pretraga kao što su povišene razine mokraćne kiseline, kalija, fosfora i snižene razine kalcija; a rezultira simptomima kao što su napadaji, zatajenje bubrega (smanjena količina ili tamna mokraća) i poremećajem srčanog ritma. Ako se ovo dogodi, odmah se morate obratiti Vašem liječniku.
- Miozitis (upala mišića – vrućina, crvenilo i otečenost - koja uzrokuje bol u mišićima i slabost)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To 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 TAXOTERE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza "EXP". 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, odmah upotrijebite pripremljenu otopinu. 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 25ºC, 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 8ºC.

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 TAXOTERE sadrži
- Djelatna tvar je docetaksel (u obliku docetaksel trihidrata). Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadržava 20 mg docetaksela.
- Drugi sastojci su polisorbat 80, etanol, bezvodni (vidjeti dio 2) i citratna kiselina.

Kako TAXOTERE izgleda i sadržaj pakiranja
TAXOTERE koncentrat za otopinu za infuziju je blijedo žuta do smeđežuta otopina.
Pakiranje sadrži koncentrat u prozirnoj staklenoj bočici od 15 ml, s plavim aluminijskim prstenom i plavim plastičnim "flip-off" zatvaračem.

Jedna kutija sadržava 1 bočicu s 8 ml koncentrata (160 mg docetaksela).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođači
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Njemačka
ili
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I UPOTREBU TAXOTERE 160 mg/8 ml KONCENTRATA ZA OTOPINU ZA INFUZIJU

Važno je pročitati cijeli sadržaj upute prije pripreme TAXOTERE infuzijske otopine.

Preporuke za sigurno rukovanje
Docetaksel 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 TAXOTERE koncentrat ili infuzijska otopina dođu u dodir s kožom, to mjesto odmah treba dobro i temeljito isprati sapunom i vodom. Ako TAXOTERE dođe u dodir sa sluznicom, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju
NEMOJTE KORISTITI druge lijekove s docetakselom, koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat za otopinu za infuziju), koji sadržava samo 1 bočicu.

TAXOTERE 160 mg/8 ml 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 primjeniti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika. Ponekad je potrebno upotrijebiti više od jedne bočice TAXOTERE koncentrata kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika. Na primjer, za dozu od 140 mg docetaksela potrebno je 7 ml docetaksel koncentrata za otopinu.
- Rabeći kalibriranu štrcaljku s pričvršćenom iglom od 21G, aseptički uvucite potrebnu količinu koncentrata za otopinu za infuziju.

U bočici TAXOTERE 160 mg/8 ml, 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/razrijeđivanje mora se odvijati u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a infuzijska otopina se mora primijeniti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi su odgovornost korisnika.
  Nakon dodavanja u infuzijsku vrećicu kao što je propisano, infuzijska otopina docetaksela stabilna je 6 sati pri temperaturi do 25ºC. 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 do 8ºC.
  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, otopina za infuziju mora se vizualno provjeriti prije uporabe, 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 bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.