

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tolnexa 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 20 mg docetaksela.

Jedna bočica s 1 ml koncentrata sadrži 20 mg docetaksela.

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadrži 80 mg docetaksela.

Jedna bočica s 8 ml koncentrata sadrži 160 mg docetaksela.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica s 1 ml koncentrata sadrži 0,5 ml bezvodnog etanola (395 mg).

Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadrži 2 ml bezvodnog etanola (1,58 g).

Jedna bočica s 8 ml koncentrata sadrži 4 ml bezvodnog etanola (3,16 g).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Koncentrat je bistra, blijedožuta do smečkastožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom indiciran je za adjuvantno liječenje bolesnika s:

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

U bolesnika s operabilnim karcinomom dojke s negativnim limfnim čvorovima, adjuvantno liječenje treba ograničiti na one bolesnike koji mogu primati kemoterapiju u skladu s međunarodno utvrđenim kriterijima za primarnu terapiju karcinoma dojke u ranom stadiju (vidjeti dio 5.1.).

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

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

Docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom dojke čiji tumori imaju prekomjerno izražen HER 2 te koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

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

Karcinom nemalih stanica pluća

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

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

Karcinom prostate

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

Docetaxel 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

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

Karcinom glave i vrata

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

4.2. Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Kod karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma želuca te karcinoma glave i vrata kao premedikacija primjenjuje se oralni kortikosteroid poput deksametazona, u dozi od 16 mg/dan tijekom 3 dana (primjerice, 8 mg dvaput dnevno), pri čemu premedikaciju treba započeti jedan dan prije primjene docetaksela, ako to nije kontraindicirano (vidjeti dio 4.4.).

Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg, 12 sati, 3 sata i jedan 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 G-CSF.

Docetaxel se primjenjuje u obliku jednosatne infuzije svaka tri tjedna.

Karcinom dojke

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

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

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaksela je 100 mg/m² svaka tri tjedna, dok se trastuzumab primjenjuje svaki tjedan. U pivotalnom kliničkom ispitivanju inicijalna infuzija docetaksela započela se primjenjivati jedan dan nakon prve doze trastuzumaba. Sljedeće doze docetaksela primjenjivane su odmah po isteku infuzije trastuzumaba, ako je bolesnik dobro podnio prethodnu dozu trastuzumaba. Za doziranje i način primjene trastuzumaba, pogledajte sažetak opisa svojstva za trastuzumab.

U kombinaciji s kapecitabinom, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² svaka tri tjedna u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m² dvaput dnevno (unutar pola sata nakon obroka) u trajanju od dva tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Za izračunavanje doze kapecitabina prema površini tijela, pogledajte 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 je 75 mg/m² docetaksela, nakon čega odmah slijedi infuzija 75 mg/m² cisplatina u trajanju od 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporuča se doza od 75 mg/m² u monoterapiji.

Karcinom prostate

Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

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

Metastatski karcinom prostate osjetljiv na hormone

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

Karcinom glave i vrata

Bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemetičima i biti primjereno hidrirani (prije i nakon primjene cisplatina). Profilaktički se može primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik za razvoj hematološke toksičnosti. U kliničkim ispitivanjima TAX 323 i TAX 324, svi bolesnici koji su primili docetaksel profilaktički su primili 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 je 75 mg/m^2 u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m^2 cisplatina, oboje primijenjeno prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila u dozi od 750 mg/m^2 po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 4 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici moraju primiti radioterapiju.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)

Za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, s malom 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 prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin 100 mg/m^2 primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila u dozi od $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, od prvog do četvrtog dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 3 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici moraju primiti kemoradioterapiju.

Za modifikacije doza cisplatina i 5-fluorouracila pogledajte sažetke opisa svojstava tih lijekova.

Prilagodbe doze tijekom liječenja

Općenito

Docetaksel treba primjenjivati kada je broj neutrofila ≥ 1500 stanica/ mm^3 . Bolesnicima u kojih je došlo do razvoja febrilne neutropenije ili je zabilježen broj neutrofila < 500 stanica/ mm^3 dulje od tjedan dana, teške ili kumulativne kožne reakcije ili teške periferne neuropatije 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 u bolesnika pri dozi od 60 mg/m^2 i dalje dolazi do razvoja ovih nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Adjuvantno liječenje karcinoma dojke

U bolesnika koji primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid (TAC) kao adjuvantnu terapiju u liječenju karcinoma dojke, treba razmotriti primarnu profilaksu s G-CSF. U bolesnika u kojih dođe do razvoja febrilne neutropenije i/ili neutropenijske infekcije dozu docetaksela treba u svim narednim ciklusima smanjiti na 60 mg/m^2 (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). U bolesnika sa stomatitisom stupnja 3 ili 4 dozu treba smanjiti na 60 mg/m^2 .

Kombinacija sa 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 ili u bolesnika koji su imali febrilnu neutropeniju ili u bolesnika s ozbiljnim nehematološkim toksičnim učincima, doza docetaksela u sljedećim ciklusima treba se smanjiti na 65 mg/m^2 . Za prilagodbe doze cisplatina pogledajte odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Kombinacija s kapecitabinom

- Za prilagodbe doziranja kapecitabina pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka kapecitabina.
- Bolesnicima u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 2 te je ona i dalje prisutna u vrijeme sljedećeg ciklusa liječenja kombinacijom docetaksel/kapecitabin, taj sljedeći ciklus treba odgoditi dok se toksičnost na povuče na stupanj 0-1, a nakon toga se liječenje može nastaviti sa 100% originalne doze.
- Bolesnicima u kojih se drugi put pojavila toksičnost stupnja 2 ili u kojih se u bilo koje vrijeme liječenja prvi put pojavila toksičnost stupnja 3, treba odgoditi terapiju sve dok se ne postigne stupanj 0-1, a nakon toga nastaviti liječenje docetakselom u dozi od 55 mg/m^2 .

- Nakon svake sljedeće pojave toksičnosti ili bilo koje pojave toksičnosti stupnja 4, potrebno je prekinuti terapiju docetakselom.

Za modifikaciju doze trastuzumaba, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka trastuzumaba.

Kombinacija s cisplatinom i 5-fluorouracilom

Ako se unatoč primjeni G-CSF dogodi epizoda febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/ m². Ako se nakon toga dogode epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaksela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/ m². U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/ m². Bolesnici ne smiju primiti sljedeći ciklus docetaksela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu > 1500 stanica/mm³, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm³. Liječenje se mora prekinuti ako bilo koja toksičnost potraje (vidjeti dio 4.4.).

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

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

Za prilagodbu doza cisplatina i 5-fluorouracila pogledajte sažetke opisa svojstava tih lijekova.

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u djece s nazofaringealnim karcinomom u dobi od mjesec dana do 18 godina nije još utvrđena.

Nema relevantne primjene docetaksela u pedijatrijskoj populaciji u sljedećim indikacijama: karcinom dojke, ne-mikrocelularni karcinom pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući manje diferenciran nazofaringealni karcinom tipa II i III.

Stariji bolesnici

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

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.

Bolesnici s početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm³.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za karcinome dojke i karcinome nemalih stanica pluća, premedikacija koja se sastoji od oralnog kortikosteroida, poput 16 mg deksametazona dnevno (npr. 8 mg dvaput dnevno) tijekom 3 dana s početkom primjene jedan dan prije primjene docetaksela, osim u slučaju kada je to kontraindicirano, može smanjiti učestalost i težinu retencije tekućine kao i težinu reakcija preosjetljivosti. Za karcinom prostate, premedikacija je peroralni deksametazon 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 javljala se nakon prosječno 7 dana, iako taj interval može biti i kraći u bolesnika koji su jako pretretirani. U svih bolesnika koji primaju docetaksel nužno je često kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Bolesnici se trebaju ponovno liječiti docetakselom kad se broj neutrofila oporavi na razinu ≥ 1500 stanica/mm³ (vidjeti dio 4.2.).

U slučaju teške neutropenije (< 500 stanica/mm³ u trajanju od sedam dana ili duže) za vrijeme liječenja docetakselom, preporučuje 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 kada su bolesnici profilaktički primili G-CSF. Bolesnici liječeni s TCF moraju profilaktički primiti G-CSF da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije). Bolesnike koji primaju TCF moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

U bolesnika liječenih docetakselom u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija javljale su se rjeđe ako su bolesnici primili primarnu G-CSF profilaksu. Primarnu G-CSF profilaksu treba razmotriti u bolesnika koji primaju adjuvantnu terapiju TAC za rak dojke kako bi se ublažio rizik od komplicirane neutropenije (febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije). Bolesnike koji dobivaju TAC treba pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 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 radi reakcija preosjetljivosti, pogotovo tijekom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta od početka primjene infuzije docetaksela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Ako se reakcije preosjetljivosti pojave u obliku blagih znakova, 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 ponovo primiti docetaksel. 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 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 distress sindrom, intersticijska pneumonija/pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućna fibroza i zatajenje disanja, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodom. U bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju prijavljeni su slučajevi radijacijskog pneumonitisa. Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći plućni simptomi, bolesnike treba pažljivo nadzirati, odmah provesti pretrage i odgovarajuće liječiti. Preporučuje se privremeni prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rano uvođenje mjera suportivne skrbi može pridonijeti poboljšanju bolesnikova stanja. Mora se pažljivo procijeniti korist od nastavka liječenja docetakselom.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika liječenih docetakselom u monoterapiji u dozi od 100 mg/m² koji imaju vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) u serumu veće od 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti te istodobno vrijednosti serumske alkalne fosfataze veće od 2,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, postoji veći rizik za razvoj teških nuspojava poput toksične smrti uključujući sepsu i gastrointestinalno krvarenje koje može biti fatalno, febrilne neutropenije, infekcija, trombocitopenije, stomatitisa i astenije. Stoga preporučena doza docetaksela u tih bolesnika s povišenim vrijednostima

jetrenih enzima (engl. liver function tests, LFTs) iznosi 75 mg/m², a vrijednosti jetrenih enzima treba odrediti prije početka terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika s razinama serumskog bilirubina većim od gornje granice normalnih vrijednosti i/ili ALT i AST većim 3,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti te istodobno serumskom alkalnom fosfatazom većom 6 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, nema preporuka za smanjenje doze, a docetaxel se ne smije primjenjivati osim ako to nije strogo indicirano.

Iz pivotalnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje adenokarcinoma želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST većim od 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti povezanim s alkalnom fosfatazom većom od 2,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti i bilirubinom većim od 1 puta od gornje granice normalnih vrijednosti; za te bolesnike ne može se preporučiti smanjenje doze, a docetaxel se ne smije primijeniti osim ako to nije strogo indicirano. Nema podataka o primjeni docetaxela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre u drugim indikacijama.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Nema dostupnih podataka o liječenju docetaxelom bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega.

Živčani sustav

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

Kardiotoksičnost

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

Bolesnicima koji su kandidati za liječenje docetaxelom u kombinaciji s trastuzumabom treba napraviti procjenu srčane funkcije prije započinjanja liječenja. Tijekom liječenja treba nastaviti kontrolirati srčanu funkciju (npr. svaka tri mjeseca) kako bi se lakše identificirali bolesnici u kojih se može razviti poremećaj funkcije srca. Za detaljnije informacije pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad smrtonosnu), prijavljena je u bolesnika liječenih docetaxelom u kombiniranim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosamid (vidjeti dio 4.8.).

Preporučuje se na početku liječenja obaviti procjenu srčane funkcije.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih docetaxelom 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 docetaxela i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8.).

Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti su prijavljene kada se docetaxel 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 docetaxel. 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

Kontracepcijske mjere trebaju primjenjivati i muškarci i žene za vrijeme liječenja, a muškarci i najmanje 6 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6.).

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

Dodatna upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

Komplicirana neutropenija

U bolesnika u kojih se razvila komplicirana neutropenija (produljena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) treba razmotriti primjenu G-CSF-a te 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 te ih valja brzo procijeniti i liječiti.

Kongestivno zatajivanje srca (engl.congestive heart failure, CHF)

Tijekom liječenja i kasnijeg praćenja bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika liječenih TAC režimom za karcinom dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, rizik kongestivnog zatajenja srca bio je viši tijekom prve godine nakon liječenja (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Bolesnici s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

S obzirom da korist zabilježena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna za preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS), pozitivni omjer rizika i koristi TAC protokola u bolesnika s četiri i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u završnoj analizi rezultata (vidjeti dio 5.1.).

Stariji bolesnici

Upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika starijih od 70 godina su ograničeni.

Upozorenja za primjenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju

Od 333 bolesnika liječenih docetakselom svaka tri tjedna u studiji liječenja karcinoma prostate, 209 bolesnika imalo je 65 ili više godina, a 68 bolesnika bilo je starije od 75 godina. U bolesnika koji su docetaksel primali svaka tri tjedna, učestalost povezanih promjena na noktima bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika starih 65 godina ili više u usporedbi s mlađim bolesnicima. Učestalost vrućice, proljeva, anoreksije i perifernog edema povezanih s uzimanjem lijeka bila je $\geq 10\%$ viša u bolesnika starih 75 godina ili više 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 docetakselom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u studiji koja je uključivala bolesnike s karcinomom želuca, njih 74 je imalo 65 ili više godina, a 4 ih je imalo 75 ili više godina. Učestalost ozbiljnih nuspojava bila je veća u starijih bolesnika u odnosu na mlađe. Učestalost sljedećih nuspojava (svih stupnjeva) bila je $\geq 10\%$ veća u bolesnika koji su imali 65 ili više godina u odnosu na mlađe bolesnike: letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija.

Starije osobe liječene s TCF trebaju biti pod stalnim nadzorom.

Pomoćne tvari

Bočica s 1 ml koncentrata

Ovaj lijek sadrži do 395 mg etanola po bočici. Količina alkohola u 1 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 10 ml piva ili 4 ml vina.

Bočica s 4 ml koncentrata

Ovaj lijek sadrži do 1580 mg etanola po bočici. Količina alkohola u 4 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 40 ml piva ili 17 ml vina.

Bočica s 8 ml koncentrata

Ovaj lijek sadrži do 3160 mg etanola po bočici. Količina alkohola u 8 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 80 ml piva ili 33 ml vina.

Doza od 100 mg/m^2 ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg rezultirat će izloženošću etanolu od 48 mg/kg etanola što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 8 mg/100 ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, osobito u manje djece s malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom. Učinci alkohola mogu biti smanjeni jer se ovaj lijek obično primjenjuje polako tijekom razdoblja od 1 sat.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Količina alkohola u ovom lijeku može promijeniti učinak drugih lijekova.

In vitro ispitivanja su pokazala da metabolizam docetaksela može biti promijenjen istodobnom primjenom spojeva koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju (i tako kompetitivno mogu inhibirati enzim) putem citokroma P450-3A, kao što su ciklosporin, ketokonazol i eritromicin. Kao rezultat navedenog, potreban je povećan 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 ispitivana je u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate. Docetaksel se metabolizira putem CYP3A4, a poznato je da prednizon inducira CYP3A4. Nije zabilježen statistički značajan učinak prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

Docetaksel se u velikoj mjeri veže za proteine (> 95%). Iako moguća *in vivo* interakcija docetaksela s istodobno primijenjenim drugim lijekovima nije formalno ispitana, *in vitro* interakcije s tvarima koje se čvrsto vežu za proteine, poput eritromicina, difenhidramina, propranolola, propafenona, fenitoina, salicilata, sulfometoksazola i natrijevog valproata, nisu utjecale na vezanje docetaksela za proteine. Nadalje, deksametazon nije utjecao na vezanje docetaksela za proteine. Docetaksel nije utjecao na vezanje digitoksina.

Istodobna primjena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida nije utjecala na njihovu farmakokinetiku. Ograničeni podaci iz jedine nekontrolirane studije ukazivali su na interakciju između docetaksela i karboplatina. U kombinaciji s docetakselom, klirens karboplatina bio je oko 50% veći u odnosu na vrijednosti koje su ranije zabilježene u monoterapiji karboplatinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ženama u reproduktivnoj dobi koje primaju docetaksel mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću te da u slučaju da se to dogodi odmah obavijeste svog liječnika.

Dojenje

Docetaksel je lipofilna tvar, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Stoga se zbog mogućih nuspojava u dojenčadi za vrijeme liječenja docetakselom dojenje mora prekinuti.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Za vrijeme liječenja potrebno je koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima docetaksel je djelovao genotoksično i mogao je mijenjati mušku plodnost (vidjeti dio 5.3.).

Stoga se muškarcima koji se liječe docetakselom savjetuje da ne planiraju potomstvo tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon završetka liječenja te da prije početka liječenja zatraže savjet o pohranjivanju sperme.

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/m² i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m² docetaksela

H A L M E D
16 - 02 - 2022
ODOBRENO

- u monoterapiji.
- 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 (prikazane su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem).
 - 1276 bolesnika (744 u ispitivanju TAX 316 i 532 u ispitivanju GEICAM 9805) koji su primali docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom (prikazane 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 sa 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 sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazane 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).

Te su nuspojave opisane prema kriterijima "NCI Common Toxicity Criteria" (stupanj 3 = G3, stupanj 3-4 = G 3/4, stupanj 4 = G4) i pojmovima iz "COSTART" i "MedDRA". Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); 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 ne kumulativna; medijan javljanja najnižih vrijednosti je bio 7 dana, a medijan trajanja teške neutropenije (< 500 stanica/mm³) je bilo 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 (svih stupnjeva) zabilježene u $\geq 10\%$ bolesnika. Bila je povećana učestalost ozbiljnih nuspojava (40% u odnosu na 31%) i nuspojava stupnja 4 (34% u odnosu na 23%) u kombinaciji s trastuzumabom u odnosu na monoterapiju docetakselom.

Za kombinaciju s kapecitabinom prikazane su najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) zabilježene 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 liječenju 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 ili bez svrbeža, stezanje u prsima, bol u leđima, dispneja te zimica. Jake 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 dijelove 4.2. i 4.4.). Blagi do

H A L M E D
16 - 02 - 2022
ODOBRENO

umjereni neurosenzorni znakovi karakterizirani su parestezijom, disestezijom ili bolovima koji uključuju osjećaj pečenja. Neuromotorički događaji uglavnom su karakterizirani slabošću.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Uočene 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 prsnom 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 dijelove 4.2. i 4.4.). Teške promjene na noktima karakterizirali su hipo- ili hiperpigmentacija te ponekad bol i oniholiza.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Reakcije na mjestu primjene infuzije općenito su bile blage i uključivale su hiperpigmentaciju, upalu, crvenilo ili suhoću kože, flebitis ili ektravazaciju te oticanje vena.

Retencija tekućine uključuje nuspojave kao što su periferni edem i rjeđe pleuralni izljev, perikardijalni izljev, ascites te povećanje tjelesne težine. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može postati generaliziran s povećanjem tjelesne težine za 3 kg ili više. Retencija tekućine kumulativna je po učestalosti i ozbiljnosti (vidjeti dio 4.4.).

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%; uključujući sepsu i pneumoniju, fatalnu u 1,7%)	infekcije povezane 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 (G3: 4,1%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 4%); disgeuzija (teška: 0,07%)		
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	zatajenje 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 (G3/4: 4%); mučnina (G3/4: 4%); povraćanje (G3/4: 3%)	konstipacija (teška: 0,2%); abdominalna bol (teška: 1%); gastrointestinalno krvarenje (teško: 0,3%)	ezofagitis (težak: 0,4%)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožne reakcije (G3/4: 5,9%); promjene na noktima (teške: 2,6%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 1,4%)	artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zadržavanje tekućine (teško: 6,5%); astenija (teška: 11,2%); bol	reakcija na mjestu primjene infuzije; bol u prsima nekardiološke etiologije (teška: 0,4%)	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (<5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (< 4%); G3/4 povećanje AST (< 3%); G3/4 povećanje ALT (< 2%)	

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Poremećaji živčanog sustava

Podaci o reverzibilnosti dostupni su među 35,3% bolesnika u kojih se razvila neurotoksičnost nakon liječenja docetakselom u dozi od 100 mg/m² u monoterapiji. Nuspojave su se spontano povukle 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 dan.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

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

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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

HALMED
16-02-2022
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,8%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 2,5%)
Srčani poremećaji		aritmija (ne teška)
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 3,3%); stomatitis (G3/4: 1,7%); povraćanje (G3/4: 0,8%); proljevanje (G3/4: 1,7%)	konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožne reakcije (G3/4: 0,8%)	promjene na noktima (teške: 0,8%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 12,4%); zadržavanje tekućine (teško: 0,8%); bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (< 2%)

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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		zatajenje srca; aritmija (ne teška)	
Krvožilni poremećaji			hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 5%); stomatitis (G3/4: 7,8%); proljevanje (G3/4: 6,2%); povraćanje (G3/4: 5%); konstipacija		

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; promjene na noktima (teške: 0,4%); kožne reakcije (ne teške)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 8,1%); zadržavanje tekućine (teško: 1,2%); bol	reakcije na mjestu primjene infuzije	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (< 2,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (< 2,5%)	G3/4 povećanje AST (< 1%); G3/4 povećanje ALT (< 1%)

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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%); proljevanje (G3/4: 6,4%); stomatitis (G3/4: 2%)	konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; promjene na noktima (teške: 0,7%); kožne reakcije (G3/4: 0,2%)		

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 0,5%)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (teška: 9,9%); zadržavanje tekućine (teško: 0,7%); vrućica (G3/4: 1,2%)	reakcije na mjestu primjene infuzije; bol	
Pretrage		G3/4 povećanje bilirubina u krvi (2,1%); G3/4 povećanje ALT (1,3%)	G3/4 povećanje AST (0,5%); G3/4 povećanje alkalne fosfataze u krvi (0,3%)

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija (G3/4: 32%); febrilna neutropenija (uključuje neutropeniju povezanu s vrućicom i upotrebom 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 sredoprsta	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; promjene na noktima	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija; artralgijska; bol u ekstremitetima; bol u kostima; bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija; periferni edem; pireksija; umor; upala sluznica; bol; bolest slična gripi; bol u prsima; zimica	letargija
Pretrage	povećanje tjelesne težine	

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

Srčani poremećaji

Simptomatsko zatajivanje srca zabilježeno je u 2,2% bolesnika koji su primali docetaksel i trastuzumab u usporedbi s 0% bolesnika koji su primali docetaksel kao monoterapiju. U skupini koja je primala docetaksel i trastuzumab, 64% bolesnika prethodno je primalo antraciklin kao adjuvantnu terapiju, dok je u skupini koja je primala samo docetaksel adjuvantnu terapiju primalo njih 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 samo docetaksel (32% neutropenije stupnja 3/4 u odnosu na 22%, prema NCI-CTC kriterijima). Treba uzeti u obzir da su to vjerojatno podcijenjeni podaci jer je poznato da docetaksel u monoterapiji pri dozi od 100 mg/m² dovodi do neutropenije u 97% bolesnika, u 76% do neutropenije stupnja 4, bazirane na najnižim vrijednostima broja krvnih stanica. Učestalost febrilne neutropenije/neutropenijske sepse također je bila povećana u bolesnika koji su liječeni Herceptinom i docetakselom (23% u odnosu na 17% bolesnika koji su liječeni samo docetakselom).

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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 (G3/4: 14%); mučnina (G3/4: 6%); povraćanje (G3/4: 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 (G3/4: 24%); alopecija (G3/4: 6%); promjene na noktima (G3/4: 2%)	dermatitis; eritematozni osip (G3/4: < 1%); promjena boje noktiju; oniholiza (G3/4: 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 2%); artralgija (G3/4: 1%)	bol u ekstremitetima (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		smanjenje tjelesne težine; G3/4 povećanje bilirubina u krvi (9%)

Tablični popis nuspojava kod metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za

H A L M E D
16 - 02 - 2022
ODOBRENO

docetaxel 75 mg/m² u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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 lijevog ventrikula srca (G3/4: 0,3%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		epistaksa (G3/4: 0%); dispneja (G3/4: 0,6%); kašalj (G3/4: 0%)
Poremećaji probavnog sustava	mučnina (G3/4: 2,4%); proljevanje (G3/4: 1,2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%); povraćanje (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; promjene na noktima (ne teške)	eksfolijativni osip (G3/4: 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%); zadržavanje tekućine (teško: 0,6%)	

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

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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
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 sredoprsta	dispneja (G3: 1%); kašalj (G3: 0%);	faringitis (G3: 0%)

HALMED
16 - 02 - 2022
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
	infekcija gornjih dišnih puteva (G3: 1%)	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje (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%)

^aIz studije GETUG AFU15

Tablični popis nuspojava za adjuvantnu terapiju docetakselom u dozi od 75 mg/m² u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosamidom u bolesnika s karcinomom dojke s pozitivnim (TAX 316) i negativnim (GEICAM 9805) limfnim čvorovima- skupni podaci

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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: NP)		
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 suženje (G3/4: <0,1%)	
Srčani poremećaji		aritmija (G3/4: 0,2%)	
Krvožilni poremećaji	crvenilo praćeno osjećajem vrućine (G3/4: 0,5%)	hipotenzija (G3/4: 0%); flebitis (G3/4: 0%)	limfedem (G3/4: 0%)
Poremećaji dišnog		kašalj (G3/4: 0%)	

HALMED
16-02-2022
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave
sustava, prsišta i sredoprsta			
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%); kožni poremećaji (G3/4: 0,6%); promjene na noktima (G3/4: 0,4%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 0,7%); artralgija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	amenoreja (G3/4: NP)		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija (G3/4: 10,0%); pireksija (G3/4: NP); periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Pretrage		povećanje tjelesne težine (G3/4: 0%); smanjenje tjelesne težine (G3/4: 0,2%)	

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

Poremećaji živčanog sustava

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 TAX316, u 26 bolesnika (3,5%) u skupini koja je primala TAC i 17 bolesnika (2,3%) u skupini koja je primala FAC javilo se kongestivno zatajenje srca. 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 umrli su zbog zatajenja srca.

U studiji GEICAM 9805, 3 bolesnika (0,6%) u TAC skupini i 3 bolesnika (0,6%) u FAC skupini razvilo je kongestivno zatajenje srca tijekom perioda praćenja. Na kraju perioda praćenja (stv

H A L M E D
16 - 02 - 2022
O D O B R E N O

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 TAX316 alopecija koja je i dalje bila prisutna tijekom razdoblja praćenja nakon završetka kemoterapije zabilježena je u 687 od 744 bolesnika (92,3%) koji su primali TAC i 645 od 736 bolesnika (87,6%) koji su primali FAC.

Na kraju razdoblja praćenja (stvarni medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina), alopecija je i dalje bila prisutna u 29 bolesnika koji su primali TAC (3,9%) i 16 bolesnika koji su primali FAC (2,2%).

U GEICAM 9805 studiji 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 GEICAM 9805 studiji 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 razdoblja praćenja od 10 godina u ispitivanju TAX316, akutna leukemija zabilježena je u 3 od 744 bolesnika (0,4%) koji su primali TAC i u 1 od 736 bolesnika (0,1%) koji su primali FAC . Jedan bolesnik (0,1%) u TAC skupini i 1 bolesnik (0,1%) u FAC skupini preminuli su zbog akutne mijeloidne leukemije (AML) tijekom perioda praćenja (medijan vremena praćenja iznosio je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom zabilježen je u 2 od 744 bolesnika (0,3%) koji su primali TAC i u 1 od 736 bolesnika (0,1%) koji su primali FAC.

Nakon 10 godina praćenja u GEICAM 9805 studiji, akutna leukemija je zabilježena u 1 od 532 (0,2%) bolesnika u TAC skupini. U FAC skupini nije zabilježen niti jedan slučaj. Niti u jednoj terapijskoj skupini nije dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom.

Neutropenijske komplikacije

Donja tablica prikazuje smanjenje učestalosti neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije u bolesnika koji su primali primarnu G-CSF profilaksu nakon što je ona postala obavezna u skupini koja je primala TAC, u ispitivanju GEICAM.

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

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

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

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

H A L M E D
16 - 02 - 2022
O D O B R E N O

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo česte nuspojave	Česte nuspojave
	povraćanje (G3/4: 14,3%)	(G3/4: 0,7%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%)	osip praćen svrbežom (G3/4: 0,7%); promjene na noktima (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%); zadržavanje tekućine (teško/opasno po život: 1%)	

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

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

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX 323)

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

H A L M E D
16 - 02 - 2022
O D O B R E N O

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

- Indukcijska kemoterapija praćena kemoradioterapijom (TAX 324)

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

H A L M E D
16 - 02 - 2022
ODOBRENO

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

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Dobročudne, 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 ciklofosamid (TAC režim).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Zabilježena je supresija koštane srži i druge hematološke nuspojave. Zabilježena je diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), često povezana sa sepsom ili zatajenjem više organa.

Poremećaji imunološkog sustava

Zabilježeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkog šoka, ponekad smrtonosnog.

Poremećaji živčanog sustava

Uz primjenu docetaksela uočeni su rijetki slučajevi konvulzija ili prolaznog gubitka svijesti. Ove se reakcije ponekad javljaju tijekom infuzije lijeka.

Poremećaji oka

Vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi prolaznih vizualnih poremećaja (bljeskovi, svjetlucanja, skotomi) koji se obično javljaju tijekom infuzije lijeka te su povezani s reakcijama preosjetljivosti. Ti slučajevi su bili reverzibilni nakon prekida infuzije. Rijetko su zabilježeni slučajevi suženja oka s ili bez

konjunktivitisa, kao i slučajevi opstrukcije suznog kanala koji rezultiraju prekomjernim suženjem. U bolesnika liječenih docetakselom prijavljeni su slučajevi cističnog edema makule.

Poremećaji uha i labirinta

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

Srčani poremećaji

Zabilježeni su rijetki 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 ciklofosamid.

Krvožilni poremećaji

Rijetko su zabilježeni događaji venske tromboembolije.

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. Zabilježeni su rijetki slučajevi radijacijskog pneumonitisa u bolesnika koji su istodobno primali radioterapiju.

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 slučajevi ileusa i intestinalne opstrukcije.

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 teški kožni nuspojavi poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i akutne generalizirane egzantemozne pustuloze (AGEP). Promjene slične sklerodermiji, kojima obično prethodi periferni limfedem, zabilježene 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 lijekovi i poremećaji probavnog sustava.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko je zabilježen fenomen odzivne reakcijske upalne reakcije.

Odzivna upalna reakcija na mjestu iniciranja (ponovna pojava kožne reakcije na mjestu prethodne ekstrapozacije nakon primjene docetaksela na drugom mjestu) zapažena je na mjestu prethodne ekstrapozacije (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 hiponatremije, najčešće povezani s dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezija 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

Bilo je nekoliko izvješća o predoziranju. Ne postoji poznati antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba zadržati na specijaliziranom odjelu te pomno pratiti vitalne funkcije. U slučajevima predoziranja može se očekivati pogoršanje nuspojava. Primarne očekivane komplikacije predoziranja bile bi supresija koštane srži, periferna neurotoksičnost i mukozitis. Nakon otkrivanja predoziranja bolesnici što prije trebaju primiti terapijsku dozu G-CSF-a. Po potrebi treba poduzeti druge odgovarajuće simptomatske mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori;
Antineoplastici (citostatici); biljni alkaloidi, Taksani
ATK oznaka: L01CD02

Mehanizam djelovanja

Docetaksel je antineoplastični agens koji potiče skupljanje tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje što dovodi do značajnog smanjenja slobodnog tubulina. Vežanje docetaksela na 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 analizama. Docetaksel postiže visoke intracelularne koncentracije s dugim vremenom zadržavanja u stanicama. Nadalje, ustanovljeno je da je docetaksel aktivan samo na nekim linijama stanica koje imaju pojačanu ekspresiju p-glikoproteina koji je kodiran genom za višestruku rezistenciju na lijekove. Antitumorska aktivnost docetaksela je *in vivo* neovisna o rasporedu doziranja te ima široki spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti prema uznapredovalim mišjim i ljudskim tumorskim presadcima.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Karcinom dojke

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom: adjuvantna terapija

Bolesnice s operabilnim karcinomom dojke s pozitivnim limfnim čvorovima (TAX 316)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru upotrebu docetaksela za adjuvantno liječenje bolesnika s operabilnim karcinomom dojke s pozitivnim limfnim čvorovima i

KPS \geq 80%, u dobi od 18 do 70 godina starosti. Nakon stratifikacije prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+) 1491 bolesnik je randomiziran u skupinu koje će primati docetaksel u dozi od 75 mg/m² 1 sat nakon doksorubicina u dozi od 50 mg/m² i ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m² (TAC skupina) ili u skupinu koja će primati doksorubicin u dozi od 50 mg/m² nakon kojeg slijede fluorouracil u dozi od 500 mg/m² i ciklofosfamid u dozi od 500 mg/m² (FAC skupina). Oba kemoterapijska protokola su primjenjivana svaka 3 tjedna tijekom 6 ciklusa. Docetaksel je primjenjivan kao 1-satna infuzija, a svi drugi lijekovi davani su intravenski u bolusu 1. dan. G-CSF se primjenjivao kao sekundarna profilaksa bolesnicima koji su imali kompliciranu neutropeniju (febrilnu neutropeniju, produljenu neutropeniju ili infekciju). Bolesnici u skupini koja je primala TAC primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom u dozi od 500 mg, peroralno dva puta dnevno tijekom 10 dana, počevši od 5. dana svakog ciklusa, ili ekvivalentni antibiotik. U obje su skupine, nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici s pozitivnim estrogenskim i/ili progesteronskim receptorima, primali tamoksifen u dozi od 20 mg dnevno tijekom 5 godina. Adjuvantna radioterapija je bila propisana sukladno smjernicama institucija koje su sudjelovale u ispitivanju te je provedena u 69% bolesnika koji su primali TAC i 72% bolesnika koji su primali FAC. Provedene su dvije privremene analize i jedna završna analiza. Prva privremena analiza planirana je 3 godine nakon datuma kada je polovica bolesnika uključena u ispitivanje. Druga privremena analiza je učinjena nakon što je zabilježeno sveukupno 400 DFS događaja (preživljenje bez znakova bolesti), što je dovelo do medijana vremena praćenja od 55 mjeseci. Završna analiza je učinjena kada su svi bolesnici ostvarili svoje 10-godišnje kontrolno posjećivanje (osim ako su imali DFS događaj ili su ranije prestali biti praćeni). Preživljenje bez znakova bolesti (engl. Disease-Free survival - DFS) bilo je primarni ishod djelotvornosti, a ukupno preživljenje (engl. Overall Survival - OS) sekundarni ishod djelotvornosti.

Završna analiza je učinjena sa stvarnim srednjim vremenom praćenja od 96 mjeseci. Zabilježeno je znatno duže preživljenje bez znakova bolesti u skupini koja je primala TAC u usporedbi sa skupinom koja je primala FAC. Učestalost recidiva nakon 10 godina smanjena je u bolesnika koji su primali TAC, u usporedbi s bolesnicima koji su primali FAC (39% u odnosu na 45%) tj. apsolutni rizik smanjen je za 6% (p = 0,0043). Ukupno preživljenje nakon 10 godina također se značajno povećalo u bolesnika koji su primali TAC u usporedbi s onima koji su primali FAC (76% u odnosu na 69%) tj. apsolutni rizik od smrti smanjen je za 7% (p = 0,002). S obzirom da korist uočena u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna za DFS i OS, pozitivni omjer koristi/rizika za TAC u bolesnika s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije u potpunosti dokazan u završnoj analizi.

Ukupno gledano, rezultati ispitivanja pokazuju pozitivan omjer koristi i rizika za TAC u usporedbi s FAC skupinom.

Podskupine bolesnika liječenih TAC-om analizirane su prema prospektivno definiranim glavnim prognostičkim čimbenicima:

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika	Preživljenje bez znakova bolesti			Sveukupno preživljenje		
		Omjer rizika*	95% CI	p =	Omjer rizika*	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 rizika manji od 1 ukazuje da je TAC povezan s dužim preživljenjem bez znakova bolesti i sveukupnim preživljenjem u usporedbi s FAC-om.

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

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja podupiru upotrebu docetaksela kao adjuvantne terapije u bolesnika s operabilnim karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima koji su pogodni za primanje kemoterapije. 1060 bolesnika randomizirano je ili u skupinu koja će primati docetaksel u dozi od 75 mg/m² 1 sat nakon doksorubicina u dozi od 50 mg/m² i ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m² (539 bolesnika u TAC skupini) ili u skupinu koja će primati doksorubicin u dozi od 50 mg/m² te nakon toga fluorouracil u dozi od 500 mg/m² i ciklofosfamid u dozi od 500 mg/m² (521 bolesnik u FAC skupini), kao adjuvantnu terapiju operabilnog karcinoma dojke s negativnim limfnim čvorovima i visokim rizikom za relaps prema kriterijima St. Gallena iz 1998. godine (veličina tumora > 2 cm i/ili negativni ER i PR i/ili visoki histološki/nuklearni stadij (stadij 2 do 3) i/ili dob < 35 godina). Oba kemoterapijska protokola su primjenjivana svaka 3 tjedna kroz 6 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao kao 1-satna infuzija, a svi drugi lijekovi su davani intravenski 1. dan, svaka tri tjedna. Primarna G-CSF profilaksa postala je obavezna u TAC skupini nakon što je randomizirano 230 bolesnika. Učestalost neutropenije stupnja 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena je u bolesnika koji su primali primarnu G-CSF profilaksu (vidjeti dio 4.8.). U obje skupine, nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije, bolesnici s ER+ i/ili PgR+ tumorima, primali tamoksifen u dozi od 20 mg jednom dnevno tijekom do 5 godina. Adjuvantna radioterapija je primjenjivana prema smjernicama ustanova koje su sudjelovale u ispitivanju te je primijenjena u 57,3% bolesnika koji su primali TAC i u 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 znatno duže preživljenje bez znakova bolesti u TAC skupini u usporedbi s FAC skupinom. Bolesnici liječeni TAC-om imali su smanjenje rizika od relapsa za 32% u usporedbi s bolesnicima liječenim FAC-om (omjer rizika = 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 od povrata bolesti smanjio se za 16,5 % u odnosu na bolesnike liječene u FAC skupini (omjer rizika = 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) je bilo duže u TAC skupini, a bolesnici liječeni TAC-om su imali smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 24% u usporedbi s FAC skupinom (omjer rizika = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Međutim, OS distribucija nije se značajno razlikovala u te 2 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 ispod):

Analiza podskupina – ispitivanje primjene adjuvantne terapije u bolesnika s karcinomom dojke s negativnim limfnim čvorovima (namjera liječenja eng. Intent-to-Treat Analysis - ITT)

Podskupina bolesnika	Broj bolesnika u TAC skupini	Preživljenje bez bolesti	
		Omjer rizika*	95% Interval pouzdanosti (CI)
Ukupno	539	0,68	0,49-0,93
1. dobna skupina			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
2. dobna skupina			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
Status hormonskih receptora			
Negativni	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivni	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 stupanj			
Stupanj 1 (uključuje neprocijenjeni stupanj)	64	0,79	0,24-2,6
Stupanj 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupanj 3	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauze			
Predmenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*omjer rizika (TAC/FAC) manji od 1 ukazuje da je TAC povezan s dužim preživljenjem bez znakova bolesti u usporedbi s FAC-om.

Provedene su i dolje su prikazane eksplorativne analize podskupina za preživljenje bez bolesti u bolesnika koji zadovoljavaju St. Gallen kemoterapijske kriterije iz 2009.god. (ITT populacija) – rezultati su prikazani u sljedećoj tablici:

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

TAC = docetaxel, doksorubicin i ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosamid

CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*; CI); ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

^aER/PR-negativan ili stupanj 3 ili veličina tumora > 5 cm

Procijenjeni omjer rizika koristio je Cox model proporcionalnog rizika s terapijskom skupinom kao faktorom.

Docetaxel u monoterapiji

Provedena su dva randomizirana, komparativna ispitivanja faze III u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, koja su uključivala ukupno 326 bolesnika neuspješno liječenih alkilirajućim

tvarima odnosno 392 bolesnika neuspješno liječenih antraciklinima, koji su primali docetaksel u preporučenoj dozi od 100 mg/m² svaka 3 tjedna.

U bolesnika koji su neuspješno liječeni alkilirajućim tvarima, docetaksel je uspoređivan s doksorubicinom (75 mg/m² svaka tri tjedna). Bez utjecaja na ukupno vrijeme preživljenja (docetaksel 15 mjeseci u odnosu na doksorubicin 14 mjeseci, p= 0,38) ili na vrijeme do progresije bolesti (docetaksel 27 tjedana u odnosu na doksorubicin 23 tjedna, p=0,54), docetaksel je povećao stupanj terapijskog odgovora (52% u odnosu na 37%, p=0,01) i skratio vrijeme do odgovora (12 tjedana u odnosu na 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 je uspoređivan s kombinacijom mitomicina C i vinblastina (12 mg/m² svakih 6 tjedana i 6 mg/m² svaka tri tjedna). Docetaksel je povećao stupanj terapijskog odgovora (33% u odnosu na 12%, p<0,0001), produžio vrijeme do progresije bolesti (19 tjedana u odnosu na 11 tjedana, p=0,0004) i produžio ukupno preživljenje (11 mjeseci u odnosu na 9 mjeseci, p=0,01).

Tijekom ova dva ispitivanja faze III, profil sigurnosti docetaksela odgovarao je profilu sigurnosti uočenom u fazi II ispitivanja (vidjeti dio 4.8.).

Provedeno je otvoreno, multicentrično randomizirano ispitivanje faze III kako bi se usporedile monoterapija docetakselom i terapija paklitakselom u liječenju uznapredovalog karcinoma dojke u bolesnika prethodno liječenih antraciklinom. Ukupno 449 bolesnika je randomizirano kako bi primili ili monoterapiju docetakselom u dozi od 100 mg/m² kao jednosatnu infuziju ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m² kao trosatnu infuziju. Obje vrste liječenja su primjenjivane svaka 3 tjedna.

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

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

Docetaksel u kombinaciji s doksorubicinom

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

- Vrijeme do progresije bolesti (TTP, engl. *time to progression*) bilo je značajno duže u AT skupini u odnosu na AC skupinu, p=0,0138. Medijan TTP je bio 37,3 tjedna (95% CI: 33,4-42,1) u AT skupini i 31,9 tjedana (95% CI: 27,4-36,0) u AC skupini.
- Ukupni stupanj terapijskog odgovora (ORR, engl. *overall response rate*) bio je značajno veći u AT skupini u odnosu na AC skupinu, 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 tom je ispitivanju AT skupina u odnosu na AC skupinu pokazala veću učestalost teške neutropenije (90% u odnosu na 68,6%), febrilne neutropenije (33,3% u odnosu na 10%), infekcije (8% u odnosu na 2,4%), proljeva (7,5% u odnosu na 1,4%), astenije (8,5% u odnosu na 2,4%) i boli (2,8% u odnosu na 0%). S druge strane, AC skupina je pokazala veću učestalost teške anemije (15,8% u odnosu na 8,5%) nego AT skupina i dodatno, veću učestalost teške srčane toksičnosti: kongestivno zatajenje srca (3,8% u odnosu na 2,8%), apsolutno smanjenje istisne frakcije lijeve klijetke (LVEF) ≥ 20% (13,1% prema 6,1%), apsolutno smanjenje LVEF ≥ 30% (6,2% u odnosu na 1,1%). Toksična smrt javila se u 1 bolesnika u AT skupini (kongestivno zatajenje srca) i u 4 bolesnika u AC skupini (1 zbog septičnog šoka, a 3 zbog kongestivnog zatajenja srca).

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

Docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom

Docetaksel u kombinaciji s trastuzumabom je ispitan u liječenju bolesnika s metastatskim karcinomom dojke čiji su tumori pokazivali pojačanu ekspresiju HER2 i koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest. Randomizirano je 186 bolesnika za primanje docetaksela (100 mg/m^2) s ili bez trastuzumaba; 60% bolesnika je ranije primilo adjuvantnu terapiju temeljenu na antraciklinima. Docetaksel s trastuzumabom je bio djelotvoran u bolesnika neovisno o tome jesu li bolesnici prije toga primali adjuvantnu terapiju antraciklinima. Glavna metoda testiranja za određivanje pozitivnosti HER2 u ovom osnovnom ispitivanju bila je imunohistokemijska metoda (IHC). Manji broj bolesnika testiran je pomoću fluorescencijske in situ hibridizacije (FISH). U tom ispitivanju 87% bolesnika imalo je IHC 3+ bolest, a 95% uključenih bolesnika imalo je IHC 3+ i/ili FISH pozitivnu bolest. Rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

Parametar	Docetaksel + trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ n = 94
Stupanj terapijskog odgovora (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijan trajanja terapijskog 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-np)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = vrijeme do progresije; “np” ukazuje da se nije moglo procijeniti ili da još nije dostignuto

¹Potpuna analiza (*intent-to-treat*)

²Procijenjeno srednje preživljenje

Docetaksel u kombinaciji s kapecitabinom

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III podupiru primjenu docetaksela u kombinaciji s kapecitabinom za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije, uključujući antraciklin. U ovom ispitivanju randomizirano je 255 bolesnika za liječenje docetakselom (75 mg/m^2 kao 1-satna intravenska infuzija svaka 3 tjedna) i kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jedan tjedan pauze). Za liječenje monoterapijom docetakselom randomizirano je 256 bolesnika (100 mg/m^2 kao 1-satna intravenska infuzija svaka 3 tjedna). Preživljenje je bilo dulje u skupini s kombinacijom docetaksela i kapecitabina ($p = 0,0126$). Medijan preživljenja je bilo 442 dana (docetaksel + kapecitabin) u odnosu na 352 dana (samo docetaksel). Stope ukupnog objektivnog odgovora u svim randomiziranim populacijama (prema procjeni ispitivača) bile su 41,6% (docetaksel + kapecitabin) u odnosu na 29,7% (samo docetaksel); $p = 0,0058$. Vrijeme do progresije bolesti bilo je dulje u skupini koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina ($p < 0,0001$). Medijan vremena do progresije bio je 186 dana (docetaksel + kapecitabin) u odnosu na 128 dana (samo docetaksel).

Karcinom nemalih stanica pluća

Bolesnici prethodno liječeni kemoterapijom s ili bez radioterapije

U ispitivanju faze III, u prethodno liječenih bolesnika, vrijeme do progresije bolesti (12,3 tjedna u odnosu na 7 tjedana) te ukupno preživljenje bili su znatno duži za docetaksel u dozi od 75 mg/m^2 u usporedbi s najboljom suportivnom terapijom (Best Supportive Care – BSC). Jednogodišnja stopa preživljenja također je bila znatno veća za docetaksel (40%) u odnosu na BSC (16%). Manje su se upotrebljavali morfolinski analgetici ($p < 0,01$), nemorfolinski analgetici ($p < 0,01$), drugi lijekovi povezani s bolešću ($p = 0,06$) i radioterapija ($p < 0,01$) u bolesnika liječenih docetakselom u dozi od 75 mg/m^2 u usporedbi s bolesnicima koji su primali BSC.

Ukupna stopa odgovora bila je 6,8% u ocijenjenih bolesnika, a medijan trajanja terapijskog odgovora bio je 26,1 tjedan.

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

U ispitivanju faze III, 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, randomizirano je ili u skupinu koja će primati docetaksel (T) 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon čega je odmah uslijedila infuzija cisplatinom (Cis) 75 mg/m² tijekom 30-60 minuta svaka 3 tjedna (TCis) ili u skupinu koja će primati docetaksel 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije u kombinaciji s karboplatinom (AUC 6 mg/ml u min) tijekom 30-60 min svaka 3 tjedna ili u skupinu koja će primati vinorelbin (V) 25 mg/m² primijenjen tijekom 6 do 10 minuta na dane: 1, 8, 15, 22, nakon čega je uslijedilo davanje cisplatina 100 mg/m² na 1. dan ciklusa koji se ponavljao svaka 4 tjedna (VCis).

Podaci o preživljenju, medijanu vremena do progresije bolesti i stupnjevima terapijskog odgovora za dvije skupine u ispitivanju prikazani su u sljedećoj tablici:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljenje (Primarni cilj):			
Medijan preživljenja (mjeseci)	11,3	10,1	Omjer rizika: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-godišnje preživljenje (%)	46	41	Razlika u liječenju: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-godišnje preživljenje (%)	21	14	Razlika u liječenju: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Medijan vremena do progresije (tjedni):	22,0	23,0	Omjer rizika: 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 višestruke usporedbe i prilagođeno čimbenicima stratifikacije (faza bolesti i područje liječenja), temeljeno na ocjenjivoj populaciji bolesnika.

Sekundarni ishodi su uključivali: promjenu stupnja boli, opću procjenu kvalitete života pomoću EuroQoL-5D upitnika, ljestvicu simptoma za karcinom pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Scale*) i promjene u funkcionalnom statusu prema Karnofskom. Rezultati ovih ishoda podupirali su rezultate primarnih ishoda.

Za kombinaciju docetaksel/karboplatin nije se mogla dokazati niti jednaka niti neinferiorna učinkovitost 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 \geq 60 randomizirani su u sljedeće terapijske skupine:

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

Sva 3 kemoterapijska protokola primijenjena su 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 usporedbi s bolesnicima liječenim mitoksantronom. Produljenje preživljenja uočeno u skupini koja je primala docetaksel jednom tjedno nije bio statistički značajno u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala mitoksantron. Ishodi djelotvornosti za skupinu na docetakselu u odnosu na kontrolnu skupinu sažeti su u sljedećoj tablici:

Cilj	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 rizika	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
Smanjenje boli - stopa odgovora (%)	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 odgovora tumora (%)	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 sigurnosni profil od docetaksela primijenjenog svaka 3 tjedna, moguće je da određeni bolesnici mogu imati korist od docetaksela primijenjenog svaki tjedan.

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

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/m², 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)

Mjera ishoda	Docetaksel + standard liječenja	Samo standard liječenja
Broj bolesnika s metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)	62	43
95% CI	51-73	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/m² 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)

Mjera ishoda	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 [engl. *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

Provedeno je otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje kako bi se procijenila sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji prethodno nisu primali kemoterapiju za

metastatsku bolest. Ukupno je 445 bolesnika s KPS > 70 liječeno ili docetakselom (T) (75 mg/m² prvi dan) u kombinaciji s cisplatinom (C) (75 mg/m² prvi dan) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² dnevno tijekom 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m² 1. dan) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m² dnevno tijekom 5 dana). Dužina ciklusa liječenja je bila 3 tjedna za TCF skupinu i 4 tjedna za CF skupinu. Medijan broja ciklusa primijenjenih po bolesniku bio je 6 (s rasponom od 1-16) za TCF skupinu u usporedbi s 4 (s rasponom od 1-12) za CF skupinu. Primarni ishod bilo je vrijeme do progresije bolesti (TTP). Smanjenje rizika za progresiju iznosilo je 32,1% te je bilo povezano sa značajno dužim TTP (p = 0,0004) u korist TCF skupine. Ukupno preživljenje također je bilo značajno duže (p = 0,0201) u korist TCF skupine sa smanjenjem rizika od smrti za 22,7%. Rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u liječenju bolesnika s adenokarcinomom želuca

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

*Nestratificirani log rank test

Analize podskupina prema dobi, spolu i rasi dosljedno su bile u korist TCF skupine u usporedbi s CF skupinom.

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 režima i pokazivala jasno vidljivu prednost TCF-a nad CF-om između 18 i 30 mjeseci praćenja.

Općenito, kvaliteta života (engl. *Quality of Life* - QoL) i rezultati kliničke koristi dosljedno su pokazivali poboljšanje u korist TCF skupine. Bolesnici liječeni s TCF-om imali su do 5% dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja općeg zdravstvenog stanja prema QLQ-C30 upitniku (p = 0,0121) i dulje vrijeme do definitivnog pogoršanja funkcionalnog statusa prema Karnofskom (p = 0,0088) u usporedbi s bolesnicima liječenim s CF-om.

Karcinom glave i vrata

- Indukcijska kemoterapija praćena radioterapijom (TAX323)

Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (engl. *Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck* - SCCHN) ocijenjeni su u multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze III (TAX323). U ovom ispitivanju 358 bolesnika s inoperabilnim, lokalno uznapredovalim SCCHN i WHO funkcionalnim statusom 0 ili 1 randomizirano je u jednu od dvije terapijske skupine. Bolesnici u skupini liječenoj docetakselom primali su docetaksel (T) u dozi od 75 mg/m² nakon čega je slijedio cisplatin (P) u dozi od 75 mg/m² te 5-fluorouracil (F) u dozi od 750 mg/m² dnevno kao kontinuirana infuzija tijekom

HALMED
16-02-2022
ODOBRENO

5 dana. Ovaj protokol je primjenjivan svaka tri tjedna tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalan odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno izmjerene veličine tumora) uočen nakon 2 ciklusa. Po završetku kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna te maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala primili su radioterapiju (RT) sukladno institucionalnim smjernicama tijekom 7 tjedana (TPF/RT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) u dozi od 100 mg/m^2 nakon čega je uslijedio 5-fluorouracil (F) u dozi od 1000 mg/m^2 dnevno tijekom 5 dana. Ovaj protokol je primjenjivan svaka tri tjedna tijekom 4 ciklusa u slučaju da je barem minimalan odgovor ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno izmjerene veličine tumora) uočen nakon 2 ciklusa. Po završetku kemoterapije, s minimalnim intervalom od 4 tjedna te maksimalnim intervalom od 7 tjedana, bolesnici čija bolest nije napredovala primili su radioterapiju (RT) sukladno institucionalnim smjernicama tijekom 7 tjedana (PF/RT). Lokoregionalna terapija zračenjem provodila se ili konvencionalnim frakcioniranjem ($1,8 \text{ Gy} - 2,0 \text{ Gy}$ 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 bila dopuštena nakon kemoterapije, prije ili nakon radioterapije. Bolesnici iz TPF skupine primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom u dozi od 500 mg peroralno dva puta dnevno tijekom 10 dana, počevši od 5. dana svakog ciklusa, ili ekvivalentnim antibiotikom. Primarni ishod ovog ispitivanja, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival* - PFS), bio je znatno dulji u TPF skupini u usporedbi s PF skupinom, $p = 0,0042$ (medijan PFS: 11,4 u odnosu na 8,3 mjeseci) uz ukupno srednje vrijeme praćenja od 33,7 mjeseci. Ukupni medijan preživljenja također je bilo znatno dulje u korist TPF skupine u usporedbi s PF skupinom (medijan OS: 18,6 u odnosu na 14,5 mjeseci) uz smanjenje rizika od smrti za 28%, $p = 0,0128$. Rezultati djelotvornosti sažeti su u donjoj tablici:

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

Cilj	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 rizika (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 rizika (95% CI) **p- vrijednost	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najbolji ukupni odgovor na kemoterapiju (%) (95% CI) ***p-vrijednost	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Najbolji ukupni odgovor na liječenje tijekom ispitivanja [kemoterapija +/- radioterapija] (%) (95% CI) ***p- vrijednost	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
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 rizika (95% CI) **p- vrijednost	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

*Coxov model (prilagodba prema primarnom sijelu tumora, T i N kliničkim stupnjevima te PSWHO)



**Log-rank test

***Hi-kvadrat test

Parametri kvalitete života

Bolesnici liječeni s TPF imali su značajno manje pogoršanje vrijednosti ukupnog zdravstvenog stanja u usporedbi s bolesnicima liječenim s PF (p=0,01, koristeći EORTC QLQ-C30 ljestvicu).

Parametri kliničke koristi

Ljestvica funkcionalnog statusa, odnosno pomoćne ljestvice za glavu i vrat (PSS-HN) koje su dizajnirane za mjerenje razumijevanja govora, sposobnosti konzumacije hrane u javnosti i normalnosti ishrane, bile su znatno u korist TPF u odnosu na PF.

Medijan vremena do prvog pogoršanja WHO funkcionalnog statusa bio je znatno 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 (TAX324)

Sigurnost primjene i djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata (SCCHN) bili su procijenjeni u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze III (TAX324). U ovom je ispitivanju 501 bolesnik s lokalno uznapredovalim SCCHN i WHO funkcionalnim statusom 0 ili 1, randomiziran u jednu od dvije skupine. Studijska populacija uključivala je bolesnike s tehnički neoperabilnom bolešću, bolesnike s malom vjerojatnošću kirurškog izlječenja i bolesnike u kojih se težilo očuvanju organa. Procjena djelotvornosti i sigurnosti primjene isključivo se odnosila na preživljenje kao ishod studije, dok se na uspješnost očuvanja organa nije formalno odnosila. Bolesnici u skupini liječenoj docetakselom primali su docetaksel (T) 75 mg/m² intravenskom infuzijom 1. dan, nakon čega je slijedio cisplatin (P) 100 mg/m² primijenjen kao 30-minutna do trosatna intravenska infuzija praćena kontinuiranom intravenskom infuzijom 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od 1. do 4. dana. Liječenje se primjenjivalo svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici u kojih nije došlo do progresije bolesti, primali su kemoradioterapiju (CRT) prema protokolu (TPF/CRT). Bolesnici u usporednoj skupini primali su cisplatin (P) 100 mg/m² kao 30-minutnu do trosatnu intravensku infuziju 1. dan, nakon čega je slijedila kontinuirana intravenska infuzija 5-fluorouracila (F) 1000 mg/m² dnevno od 1. do 5. dana. Ciklusi su se ponavljali svaka 3 tjedna, tijekom 3 ciklusa. Svi bolesnici u kojih nije došlo do progresije bolesti, primali su CRT prema protokolu (PF/CRT). Bolesnici u obje terapijske skupine su primali 7 tjedana kemoradioterapije (CRT) nakon indukcijske kemoterapije s minimalnim intervalom od 3 tjedna i ne kasnije od 8 tjedana nakon početka posljednjeg ciklusa (22. do 56. dan posljednjeg ciklusa). Za vrijeme trajanja radioterapije, karboplatin (AUC 1,5) se davao tjedno kao jednosatna intravenska infuzija, maksimalno 7 doza. Radioterapija se provodila megavoltažnom opremom 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, mogao se razmotriti operativni zahvat na primarnog sijela bolesti i/ili vrata.

Svi bolesnici koji su tijekom ispitivanja bili u skupini liječenoj docetakselom profilaktički su primali 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 naspram 30,1 mjesec), s 30% manjim rizikom za mortalitet u usporedbi s PF (omjer rizika (HR) = 0,70, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,54-0,90) s ukupnim medijanom vremena praćenja od 41,9 mjeseci. Sekundarni ishod ispitivanja, PFS, pokazao je 29% smanjenje rizika od progresije ili smrti i 22 mjeseca dulji medijan PFS (35,5 mjeseci za TPF i 13,1 za PF). To je također bilo statistički značajno s HR od 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test p=0,004. Rezultati djelotvornosti prikazani su u donjoj tablici:

Djelotvornost docetaksela u indukcijskom liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim SCCHN (ITT analiza)

Cilj	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
------	------------------------------------	-----------------------

H A L M E D
16 - 02 - 2022
O D O B R E N O

Ukupni medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	70,6 (49,0-NP)	30,1 (20,9-51,5)
Omjer rizika: (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 rizika: (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 ispitivanja [kemoterapija +/- kemoradioterapija] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- vrijednost	0,209	

Omjer rizika 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 docetaksela 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

Farmakokinetika docetaksela je procjenjivana u fazi I kliničkih ispitivanja u bolesnika s karcinomom nakon primjene doze od 20 do 115 mg/m². Kinetički profil docetaksela neovisan je o dozi i u skladu je s farmakokinetičkim modelom tri odjeljka, s poluzivotom za α , β i γ faze od 4 minute, 36 minuta odnosno 11,1 sat. Kasna je faza djelomično rezultat relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog odjeljka.

Raspodjela

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

Eliminacija

Provedeno je ispitivanje ¹⁴C-docetaksela u tri bolesnika s karcinomom. Docetaksel se izlučivao urinom i stolicom nakon metaboliziranja posredovanog citokromom P450 putem oksidacije tercijarne butil esterske skupine, tijekom sedam dana. Urin i stolica su sadržavali 6% i 75% izlučenog radioaktivno označenog lijeka. Oko 80% radioaktivnosti u stolici izlučilo se prvih 48 sati u obliku glavnog neaktivnog metabolita i 3 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 procijenjeni prema modelu bili su vrlo blizu onima procijenjenim u fazi I ispitivanja. Farmakokinetika docetaksela nije se promijenila zbog dobi ili spola bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U malog broja bolesnika (n=23), u kojih su klinički kemijski podaci pokazivali blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (ALT, AST \geq 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, povezani s alkalnom fosfatazom \geq 2,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), ukupni klirens bio je smanjen u prosjeku za 27% (vidjeti dio 4.2.).

Retencija tekućine

Klirens docetaksela nije bio promijenjen u bolesnika s blagom do umjerenom retencijom tekućine i nema dostupnih 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 ispitivanja u kojem se procjenjivalo djelovanje kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela i obrnuto, pokazano je da kapecitabin ne djeluje na farmakokinetiku docetaksela (C_{max} i AUC) te da docetaksel ne djeluje na farmakokinetiku 5'-DFUR-a, bitnog metabolita kapecitabina.

Cisplatin

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

Cisplatin i 5-fluorouracil

Kombinirana primjena docetaksela, cisplatina i 5-fluorouracila u 12 bolesnika sa solidnim tumorima nije utjecala na farmakokinetiku svakog pojedinog lijeka.

Prednizon i deksametazon

Djelovanje prednizona na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog sa standardnom premedikacijom deksametazonom ispitivano je u 42 bolesnika.

Prednizon

Nije zabilježen utjecaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal docetaksela nije bio ispitivan.

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

Neželjeni učinci na testisima, zamijećeni u ispitivanjima toksičnosti na glodavcima, pokazuju da bi

docetaxel mogao smanjiti plodnost u muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80
etanol, bezvodni
citratna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine

Nakon otvaranja bočice

Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu upotrebu te se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

Nakon dodavanja u vrećicu za infuziju

S mikrobiološkog stajališta, razrjeđivanje se mora izvršiti u kontroliranim i aseptičkim uvjetima, a lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

Nakon preporučenog dodavanja u vrećicu za infuziju, docetaxel otopina za infuziju stabilna je 24 sata ako se čuva na temperaturi ispod 25°C. Potrebno ju je upotrijebiti unutar 24 sata (uključujući i jedan sat intravenske primjene infuzije).

Nadalje, pokazalo se da fizikalna i kemijska stabilnost otopine za infuziju u primjeni, koja je pripremljena kao što je preporučeno, u vrećicama koje nisu od PVC-a, iznosi do 7 dana ako se čuva na temperaturi između 2 i 8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 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

20 mg/1 ml: bezbojna staklena bočica od 5 ml (staklo tip I) s fluorotec plus gumenim čepom, aluminijskim zatvaračem i narančastom „flip-off“ kapičom, koja sadrži 1 ml koncentrata.
80 mg/4 ml: bezbojna staklena bočica od 5 ml (staklo tip I), s fluorotec plus gumenim čepom, aluminijskim zatvaračem i crvenom „flip-off“ kapičom, koja sadrži 4 ml koncentrata.
160 mg/8 ml: bezbojna staklena bočica od 10 ml (staklo tip I), s fluorotec plus gumenim čepom, aluminijskim zatvaračem i crvenom „flip-off“ kapičom, koja sadrži 8 ml koncentrata.

Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

H A L M E D
16 - 02 - 2022
ODOBRENO

Docetaksel je antineoplastični agens te je, kao i kod drugih potencijalno toksičnih spojeva, pri rukovanju docetakselom i pripremanju docetaksel otopina potreban oprez. Preporučuje se upotreba rukavica.

Ako docetaksel koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir s kožom, odmah i temeljito operite sapunom i vodom. Ako docetaksel koncentrat ili otopina za infuziju dođu u dodir sa sluznicama, odmah dobro i temeljito isperite vodom.

Priprema za intravensku primjenu

Priprema otopine za infuziju

NE upotrebljavajte druge docetaksel lijekove koji sadrže 2 bočice (koncentrat i otapalo) s ovim lijekom (Tolnexa 20 mg/ml, koncentrat za otopinu za infuziju, koji sadrži samo 1 bočicu) (20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml).

Docetaksel koncentrat za otopinu za infuziju spreman je za dodavanje otopini za infuziju i NIJE ga potrebno prethodno razrjeđivati otapalom.

Svaka bočica namijenjena je za jednokratnu upotrebu te se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

Ako su bočice pohranjene u hladnjaku, pustite da potreban broj kutija docetaksel koncentrata za otopinu za infuziju prije upotrebe odstoji 5 minuta na temperaturi ispod 25°C. Kako bi se dobila potrebna doza za bolesnika, možda će biti potrebno više od jedne bočice docetaksel koncentrata za otopinu za infuziju. Pomoću kalibrirane štrcaljke, aseptički navucite potrebnu količinu docetaksel koncentrata za otopinu za infuziju.

U Tolnexa bočici od 20 mg/ml koncentracija docetaksela iznosi 20 mg/ml.

Potreban volumen docetaksel koncentrata za otopinu za infuziju mora se injicirati odjednom (jedno injiciranje) u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži 5%-tnu otopinu glukoze ili 9 ml/mg otopine za infuziju natrijevog klorida (0,9%).

Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrijebite infuzijsku otopinu većeg volumena kako se ne bi prekoračila koncentracija docetaksela od 0,74 mg/ml.

Sadržaj infuzijske vrećice ili boce pomiješajte ručno, okrećući vrećicu. Izbjegavajte snažno protresanje ili prekomjerno miješanje.

Vrećica s otopinom za infuziju treba se iskoristiti unutar 24 sata na temperaturi ispod 25°C, uključujući i jednosatnu infuziju bolesniku.

Kao i kod svih parenteralnih lijekova, docetaksel otopinu za infuziju treba vizualno pregledati prije upotrebe, a otopine koje sadrže precipitat ne smiju se koristiti.

Docetaksel otopina za infuziju je prezasićena, stoga s vremenom može doći do kristalizacije. Ako se kristali pojave, otopina se više ne smije koristiti te ju treba baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb



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

HR-H-244028818

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.06.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.08.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.12.2021.

<p>H A L M E D 16 - 02 - 2022 ODOBRENO</p>
--