

UPUTSTVO ZA LEK

Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju
Docetaxel Actavis, 80 mg/4mL, koncentrat za rastvor za infuziju

docetaksel

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Docetaxel Actavis i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Docetaxel Actavis
3. Kako se primenjuje lek Docetaxel Actavis
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Docetaxel Actavis
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Docetaxel Actavis i čemu je namenjen

Ime ovog leka je Docetaxel Actavis, a njegovo nezaštićeno ime je docetaksel. Docetaksel je supstanca dobijena iz iglica drveta tise.

Docetaksel spada u grupu lekova protiv raka (antitumorski lekovi), koji se nazivaju taksani.

Lekar vam je propisao lek Docetaxel Actavis za lečenje raka dojke, posebnih oblika raka pluća (nemikrocelularnog raka pluća), raka prostate, raka želuca ili raka glave i vrata:

- za lečenje uznapredovalog raka dojke, Docetaxel Actavis može da se primenjuje ili sam ili u kombinaciji sa doksorubicinom, trastuzumabom ili kapecitabinom;
- za lečenje ranog stadijuma raka dojke, sa ili bez zahvaćenih limfnih čvorova, Docetaxel Actavis može da se primenjuje u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosamidom;
- za lečenje raka pluća, Docetaxel Actavis može da se primenjuje ili sam ili u kombinaciji sa cisplatinom;
- za lečenje raka prostate, Docetaxel Actavis se primenjuje u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom;
- za lečenje metastatskog raka želuca, Docetaxel Actavis se primenjuje u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom;
- za lečenje raka glave i vrata, Docetaxel Actavis se primenjuje u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Docetaxel Actavis

Lek Docetaxel Actavis ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na docetaksel ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6);
- ukoliko je broj belih krvnih zrnaca kod vas suviše mali;
- ukoliko imate teško oboljenje jetre.

Upozorenja i mere opreza

Pre svake terapije lekom Docetaxel Actavis, kod vas će biti obavljene analize krvi da bi se proverilo da li imate dovoljan broj krvnih zrnaca i da li je funkcija vaše jetre dovoljno dobra da možete da primite ovaj lek. U slučaju poremećaja u broju belih krvnih zrnaca, kod vas se može javiti groznica ili infekcije.

Odmah obavestite svog lekara, bolničkog farmaceuta ili medicinsku sestru ako imate bol u stomaku ili osetljivost na dodir, proliv, krvarenje iz završnog dela debelog creva (rektuma), krv u stolici ili groznicu. Ovi simptomi mogu biti prvi znakovi ozbiljne toksičnosti u probavnom sistemu koja može biti smrtonosna. Vaš bi lekar trebao odmah da reaguje na njih.

Obavestite svog lekara, bolničkog farmaceuta ili medicinsku sestru ako imate problema sa vidom. U slučaju problema sa vidom, naročito zamučeni vid, odmah treba da pregledate oči i vid.

Obavestite svog lekara, bolničkog farmaceuta ili medicinsku sestru ako ste imali alergijsku reakciju na prethodnu terapiju paklitakselom.

Obavestite svog lekara, bolničkog farmaceuta ili medicinsku sestru ako imate problema sa srcem.

Ako razvijete akutne ili pogoršavajuće probleme sa plućima (groznicom, otežanim disanjem ili kašljem), odmah obavestite svog lekara, bolničkog farmaceuta ili medicinsku sestru. Vaš lekar može odmah da prekine lečenje docetakselom.

Jedan dan pre primene leka Docetaxel Actavis od Vas će zatražiti da uzmete premedikaciju, koja se sastoji od kortikosteroida za oralnu upotrebu (kao što je deksametazon), i nastavite da je uzimate još dan ili dva posle primene leka Docetaxel Actavis. Svrha ove premedikacije je svođenje na najmanju meru nekih neželjenih dejstava koja mogu da se jave posle infuzije leka Docetaxel Actavis, posebno alergijskih reakcija i zadržavanja tečnosti (oticanje šaka, stopala, nogu ili povećanje telesne mase).

Tokom terapije, možda ćete dobijati i lekove koji će pomoći očuvanje broja vaših krvnih ćelija.

Lek Docetaxel Actavis sadrži alkohol. Razgovarajte sa Vašim lekarom ako patite od zavisnosti od alkohola, imate epilepsiju ili imate oštećenje funkcije jetre. Takođe, pogledajte odeljak Lek Docetaxel Actavis sadrži etanol (alkohol) u nastavku.

Drugi lekovi i Docetaxel Actavis

Obavestite svog lekara ili bolničkog farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se nabavljaju bez lekarskog recepta. Ovo je važno zato što se može dogoditi da Docetaxel Actavis ili drugi lek neće delovati onako kao što se očekuje, a povećava se i verovatnoća pojave neželjenih dejstava.

Količina alkohola u ovom leku može da utiče na druge lekove koje uzimate.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primete ovaj lek.

Docetaxel Actavis se NE SME primenjivati tokom trudnoće, osim ako izričito lekar nije propisao.

Ne smete da ostanete u drugom stanju tokom terapije ovim lekom i morate primenjivati efektivne metode kontracepcije tokom lečenja, jer lek Docetaxel Actavis može biti štetan za plod. Ako u tom periodu ipak zatrudnite, odmah o tome obavestite svog lekara.

Dok ste na terapiji lekom Docetaxel Actavis **NE SMETE** da dojite.

Muškarcima koji primaju Docetaxel Actavis savetuje se da ne začinju dete tokom terapije i do 6 meseci nakon prestanka terapije i da potraže savet za konzerviranje sperme jer docetaxel može uticati na plodnost kod muškaraca.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Količina alkohola u ovom leku može oslabiti neophodne sposobnosti za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Mogu vam se javiti neželjena dejstva ovog leka koja mogu smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima, korišćenja alata ili rukovanja mašinama (videti odeljak 4). Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti bilo kakve alate ili mašine pre savetovanja sa vašim lekarom, medicinskom sestrom ili bolničkim farmaceutom.

Lek Docetaxel Actavis sadrži etanol (alkohol)

Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju:

Ovaj lek sadrži 50 vol.% etanola, bezvodnog (alkohola), odnosno do 395 mg etanola, bezvodnog po bočici, što odgovara 10 mL piva ili 4 mL vina po bočici.

Docetaxel Actavis, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju:

Ovaj lek sadrži 50 vol.% etanola, bezvodnog (alkohola), odnosno do 1,58 g etanola, bezvodnog po bočici, što odgovara 40 mL piva ili 17 mL vina po bočici.

Lek je štetan za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko-rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Količina alkohola u ovom leku može imati uticaj na centralni nervni sistem (deo nervnog sistema koji uključuje mozak i kičmenu moždinu).

3. Kako se primenjuje lek Docetaxel Actavis

Lek Docetaxel Actavis će vam primenjivati zdravstveni radnik.

Uobičajena doza

Doza će zavistiti od vaše telesne mase i opšteg zdravstvenog stanja. Lekar će izračunati površinu vašeg tela u kvadratnim metrima (m²) i odrediti dozu leka koju treba da primite.

Način i metod primene leka

Lek Docetaxel Actavis ćete primiti putem infuzije u jednu od vena (intravenska primena). Infuzija će trajati približno 1 sat tokom koje ćete biti u bolnici.

Učestalost primene

Infuziju ćete primiti, uglavnom, jednom na svake tri nedelje.

Vaš lekar može da promeni dozu i učestalost primene leka u zavisnosti od rezultata analize krvi, vašeg opšteg stanja i vaše reakcije na lečenje lekom Docetaxel Actavis. Posebno obratite pažnju i odmah obavestite svog lekara ako se jave proliv, ranice u ustima, osećaj utrnulosti ili mravinjanja, groznica. Dajte svom lekaru vaše rezultate analiza krvi. Te informacije će lekaru omogućiti da odluči da li je potrebno da se doza smanji.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili bolničkom farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Lekar će o tome razgovarati sa vama i objasniće vam moguće rizike i koristi od terapije.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek Docetaxel Actavis kada se primenjuje samostalno su: smanjenje broja crvenih ili belih krvnih zrnaca, gubitak kose (alopecija), mučnina, povraćanje, ranice u ustima, proliv i iscrpljenost.

Težina neželjenih događaja leka Docetaxel Actavis može da se poveća ako se on daje u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima.

Tokom infuzije u bolnici mogu da se pojave sledeće alergijske reakcije (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata):

- naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, kožne reakcije, svrab
- stezanje u grudima, otežano disanje
- groznica ili drhtavica
- bol u leđima
- nizak krvni pritisak.

Mogu da se jave i teže reakcije.

Ako ste imali alergijsku reakciju na paklitaksel, možete imati takođe alergijsku reakciju na docetaksel, koja može biti teža.

Bolničko osoblje će pažljivo pratiti vaše stanje u toku terapije. Obavestite ih odmah ako uočite bilo koju od navedenih dejstava.

U periodu između infuzija leka Docetaxel Actavis mogu se javiti sledeće reakcije, a njihova učestalost može da varira u zavisnosti od kombinacija lekova koje ste primili:

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata):

- infekcije, smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (anemija) ili belih krvnih zrnaca (koja su značajna za borbu protiv infekcija) i smanjenje broja trombocita (krvnih pločica)
- groznica: ako se dogodi, morate odmah da obavestite svog lekara
- alergijske reakcije, prethodno opisane
- gubitak apetita (anoreksija)
- nesаница
- osećaj utrnulosti, mravinjanja ili bola u zglobovima ili mišićima
- glavobolja
- promena čula ukusa
- zapaljenje oka ili pojačano suzenje očiju
- oticanje usled poremećaja limfne drenaže
- otežano disanje
- curenje nosa, zapaljenje grla i nosa, kašalj
- krvarenje iz nosa
- ranice u ustima
- stomachne tegobe uključujući mučninu, povraćanje i proliv, zatvor
- bol u trbuhu
- smetnje pri varenju
- gubitak kose: u većini slučajeva, kosa normalno ponovo izraste. U nekim slučajevima (nepoznata učestalost) uočen je trajni gubitak kose
- crvenilo i oticanje dlanova ili tabana, koji mogu dovesti do ljuštenja kože (ovo se može javiti i na nadlakticama, na licu ili po telu)
- promena boje noktiju, koji mogu da otpadnu
- bolovi u mišićima, bol u leđima ili bol u kostima
- promene ili izostanak menstrualnog ciklusa
- oticanje šaka, stopala, nogu
- iscrpljenost, ili simptomi slični gripu
- povećanje ili smanjenje telesne mase.

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata)

- kandidijaza (gljivične infekcije) u ustima
- dehidracija
- vrtoglavica
- oštećenje sluha
- sniženje krvnog pritiska, nepravilan ili ubrzan rad srca
- srčana slabost (insuficijencija)
- zapaljenje jednjaka (ezofagitis)
- suvoća usta
- otežano ili bolno gutanje
- krvarenje
- povišene vrednosti enzima jetre (zato su potrebne redovne analize krvi).

Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata):

- gubitak svesti
- reakcije na mestu injekcije, kožne reakcije, zapaljenje vene (flebitis) ili pojava otoka
- krvni ugrušci.

Retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata):

- zapaljenje debelog creva, zapaljenje tankog creva, koja mogu biti smrtonosna (nepoznata učestalost); perforacija creva.

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- intersticijska bolest pluća (zapaljenje pluća koje izaziva kašalj i otežano disanje. Zapaljenje pluća može se razviti i kada se terapija docetakselom koristi sa radioterapijom)
- zapaljenje pluća (pneumonija)
- plućna fibroza (ožiljci i zadebljanja na plućima sa otežanim disanjem – osećajem nedostatka vazduha)
- zamučeni vid zbog oticanja mrežnjače u očima (cistoidni makularni edem)
- smanjenje koncentracija natrijuma, kalijuma, magnezijuma i/ili kalcijuma u vašoj krvi (poremećaji balansa elektrolita)
- ventrikularna aritmija ili ventrikularna tahikardija (koja se manifestuje kao nepravilni i/ili ubrzani otkucaji srca, teški nedostatak vazduha, vrtoglavica i/ili gubitak svesti). Neki od ovih simptoma mogu biti ozbiljni. Odmah obavestite svog lekara ako se to dogodi.
- reakcije nakon injekcije na mestu primene prethodne reakcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Docetaxel Actavis

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Docetaxel Actavis posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:“.

Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvanje neotvorene bočice:

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

Docetaxel Actavis bočica namenjena je za jednokratnu upotrebu pa je stoga treba primeniti odmah nakon otvaranja. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Sa mikrobiološke tačke gledišta rekonstitucija/razblaživanje se mora odvijati u kontrolisanim i aseptičnim uslovima i rastvor se mora primeniti odmah nakon pripreme. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u infuzionu kesu, docetaksel, rastvor za infuziju je stabilan 8 sati na temperaturi do 25 °C u kesama koje nisu od PVC-a i mora se upotrebiti u okviru 8 sati nakon pripreme (uključujući u to vreme i sat vremena intravenske primene rastvora).

Fizičko-hemijska i mikrobiološka stabilnost pripremljenog infuzionog rastvora potvrđena je za 3 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od sunčeve svetlosti.

Docetaksel, rastvor za infuziju je prezasićen zbog čega tokom vremena može kristalisati. Ako se kristali pojave, rastvor se ne sme više koristiti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Docetaxel Actavis

- Aktivna supstanca je docetaksel.

Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg docetaksela.

Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica od 1 mL Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 20 mg docetaksela.

Docetaxel Actavis, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica od 4 mL Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 80 mg docetaksela.

- Pomoćne supstance su: limunska kiselina, bezvodna; polisorbit 80; povidon; etanol, bezvodni.

Kako izgleda lek Docetaxel Actavis i sadržaj pakovanja

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju je bistar, viskozan, bledo žut rastvor.

ACTAVIS ITALY S.P.A.:

- Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju – unutrašnje pakovanje leka je bočica od 5 mL bezbojna, staklena, tip I, zatvorena sa brombutil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim prstenom sa polipropilenskim poklopcem, sa ili bez dodatnog, plastičnog, providnog, zaštitnog omotača.
- Docetaxel Actavis, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju – unutrašnje pakovanje leka je bočica od 10 mL bezbojna, staklena, tip I, zatvorena sa brombutil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim prstenom sa polipropilenskim poklopcem, sa ili bez dodatnog, plastičnog, providnog, zaštitnog omotača.

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L.:

- Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju – unutrašnje pakovanje leka je bočica od 5 mL bezbojna, staklena, tip I, zatvorena sa brombutil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim prstenom sa polipropilenskim poklopcem, sa ili bez dodatnog, plastičnog, providnog, zaštitnog omotača.
- Docetaxel Actavis, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju – unutrašnje pakovanje leka je bočica od 8 mL bezbojna, staklena, tip I, zatvorena sa brombutil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim prstenom sa polipropilenskim poklopcem, sa ili bez dodatnog, plastičnog, providnog, zaštitnog omotača.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

Napomena:

štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onu vrstu unutrašnjeg pakovanja leka koji se odnosi na određenog proizvođača, tj. da se navede samo vrsta unutrašnjeg pakovanja leka datog proizvođača, a ostale da se izostave.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12, Beograd

Proizvođač

S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L., 11 Ion Mihalache Blvd., Bukurešt, Rumunija
ACTAVIS ITALY S.P.A, Viale Pasteur, 10, Nerviano, Italija

Napomena:

štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktobar, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (20mg/mL): 515-01-04808-17-001 od 15.10.2018.
Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (80mg/4mL): 515-01-04809-17-001 od 15.10.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Docetaxel Actavis je, u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom indikovano za adjuvantnu terapiju pacijenata sa:

- operabilnim nodus-pozitivnim karcinomom dojke,
- operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke.

Kod pacijenata sa operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke, adjuvantno lečenje treba da bude ograničeno samo na pacijente koji su prikladni za primanje hemioterapije prema međunarodno utvrđenim kriterijumima za primarnu terapiju ranog karcinoma dojke (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Docetaxel Actavis u kombinaciji sa doksorubicinom, je indikovano za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, koji prethodno nisu dobijali terapiju citotoksičnim lekovima za lečenje ove bolesti.

Docetaxel Actavis kao monoterapija indikovano je za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke posle neuspeha prethodne citotoksične terapije. Preduslov je da je prethodna hemioterapija sadržala antracikline ili neki od alkilujućih lekova.

Docetaxel Actavis u kombinaciji sa trastuzumabom indikovano je za lečenje pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke čiji tumori prekomerno ekspimiraju HER2, koji prethodno nisu dobijali hemioterapiju za metastatsku bolest.

Docetaxel Actavis u kombinaciji sa kapecitabinom, indikovano je za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke posle neuspeha citotoksične hemioterapije. Preduslov je da je prethodna terapija sadržala antracikline.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Docetaxel Actavis je indikovano za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća posle neuspeha prethodne hemioterapije.

U kombinaciji sa cisplatinom, Docetaxel Actavis je indikovano za lečenje pacijenata sa neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni hemioterapijom.

Karcinom prostate

U kombinaciji sa prednisonom ili prednizonom, Docetaxel Actavis je indikovano u terapiji pacijenata sa hormon- refraktornim metastatskim karcinomom prostate.

Adenokarcinom želuca

Docetaxel Actavis u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom je indikovano za lečenje pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealne spojnice, koji prethodno nisu primali hemioterapiju za metastatsku bolest.

Karcinom glave i vrata

Docetaxel Actavis je, u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom, indikovano za indukcionu terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata.

Doziranje i način primene

Primena docetaksela treba da se vrši isključivo u bolnicama specijalizovanim za primenu citotoksične hemioterapije, i isključivo pod kontrolom lekara kvalifikovanog za lečenje tumora primenom hemioterapije (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

Doziranje

Za karcinom dojke, nemikrocelularni karcinom pluća, karcinom želuca i karcinome glave i vrata, premedikacija se sastoji od oralne primene kortikosteroida, kao što je deksametazon u dozi od 16 mg dnevno (npr. 8 mg dva puta dnevno) tokom 3 dana, počevši 1 dan pre primene docetaksela, osim ukoliko nije kontraindikovano (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pri lečenju karcinoma prostate, kod istovremene primene prednizona ili prednizolona, preporučuje se premedikacija oralnim deksametazonom u dozi od 8 mg, 12 h, 3 h i 1 h pre infuzije docetaksela (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U profilaksi se može koristiti G-CSF, kako bi se umanjio rizik od hematološke toksičnosti.

Docetaxel se primenjuje kao jednosatna infuzija na svake tri nedelje.

Karcinom dojke

U adjuvantnoj terapiji operabilnog nodus-pozitivnog karcinoma dojke i operabilnog nodus-negativnog karcinoma dojke, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m², primenjena 1 sat posle doksorubicina u dozi od 50 mg/m² i ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m², na svake 3 nedelje, tokom 6 ciklusa (TAC protokol) (videti takođe i Prilagođavanje doze u toku terapije).

Za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, preporučena doza docetaksela je 100 mg/m² kao monoterapija. Kao prva linija terapije, docetaksel se daje u dozi od 75 mg/m² u kombinaciji sa doksorubicinom (50 mg/m²).

U kombinaciji sa trastuzumabom, preporučena doza docetaksela je 100 mg/m², na svake 3 nedelje, dok se trastuzumab primenjuje svake nedelje. U pivotalnom kliničkom ispitivanju inicijalna infuzija docetaksela primenjena je dan posle prve doze trastuzumaba. Naredne doze docetaksela primenjene su neposredno po završetku infuzije trastuzumaba, ukoliko je prethodnu dozu trastuzumaba pacijent dobro podneo. Za detalje u vezi sa doziranjem i primenom trastuzumaba, pogledajte Sažetak karakteristika leka za trastuzumab.

U kombinaciji sa kapecitabinom, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² na svake tri nedelje, uz kapecitabin u dozi 1250 mg/m² dva puta dnevno (unutar 30 minuta posle obroka) tokom 2 nedelje, nakon čega sledi period pauze od jedne nedelje. Za izračunavanje doze kapecitabina prema telesnoj površini, pogledati Sažetak karakteristika leka za kapecitabin.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća koji prethodno nisu lečeni hemioterapijom, preporučeni režim doziranja je docetaksel u dozi 75 mg/m², nakon čega odmah sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m² primenjen tokom 30-60 minuta. Za terapiju posle neuspele prethodne hemioterapije na bazi platine, preporučena doza je 75 mg/m² docetaksela kao monoterapija.

Karcinom prostate

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m². Prednizon ili prednizolon se kontinuirano primenjuju u dozi od 5 mg oralno dva puta na dan (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Adenokarcinom želuca

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m², u obliku jednosatne infuzije, nakon čega sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m², kao infuzija u trajanju od 1 do 3 sata (oba leka se daju samo prvog dana), a potom se tokom 5 dana, po završetku infuzije cisplatina, daje 5-fluorouracil u dozi od 750 mg/m² na dan u obliku 24-satne kontinuirane infuzije. Terapija se ponavlja na svake tri nedelje. Pre primene cisplatina pacijentu se mora dati premedikacija antiemeticima i obezbediti odgovarajuća hidratacija. Za smanjenje rizika od hematološke toksičnosti profilaktički treba davati G-CSF (videti takođe i Prilagođavanje doze u toku terapije).

Karcinom glave i vrata

Pacijenti moraju da prime premedikaciju antiemeticima, kao i odgovarajuću hidrataciju (pre i posle primene cisplatina). Za ublažavanje rizika od hematološke toksičnosti može se profilaktički dati G-CSF. Svi pacijenti iz grupa koje su dobijale docetaksel, u okviru studija TAX 323 i TAX 324, profilaktički su primali antibiotike.

- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi radioterapija (TAX 323)

Za indukcionu terapiju inoperabilnog lokalno uznapredovalog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata (engl. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN), preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m², kao jednosatna infuzija, posle koje sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m² kao jednosatna infuzija, tokom prvog dana, nakon čega sledi terapija 5-fluorouracilom u kontinuiranoj infuziji u dozi od 750 mg/m² na dan, tokom 5 dana. Ovakav režim se primenjuje svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa. Posle hemioterapije pacijenti treba da primaju radioterapiju.

- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi hemioradioterapija (TAX 324)

Za indukcionu terapiju kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, sa malom verovatnoćom za uspešan hirurški zahvat i sa ciljem očuvanja organa) karcinomom skvamoznih ćelija glave i

vrata (SCCHN), preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² primenjena kao jednosatna intravenska infuzija prvog dana, nakon koje sledi infuzija cisplatina u dozi od 100 mg/m², u trajanju od 30 minuta do 3 sata, a potom, od dana 1 do dana 4, kontinuirana infuzija 5-fluorouracila u dozi od 1000 mg/m² na dan. Ovakav režim se primenjuje na svake tri nedelje, u 3 ciklusa. Nakon hemioterapije, pacijenti treba da prime hemioradioterapiju.

Za izmene doziranja cisplatina i 5-fluorouracila videti Sažetak karakteristika leka za ove lekove.

Prilagođavanje doze u toku terapije

Opšte preporuke

Docetaksel treba primeniti ako je broj neutrofila ≥ 1500 ćelija/mm³.

Kod pacijenata kod kojih se u toku terapije docetakselom javila febrilna neutropenija, broj neutrofila <500 ćelija/mm³ u trajanju duže od nedelju dana, teške ili kumulativne kožne reakcije ili teška periferna neuropatija, doza docetaksela se mora smanjiti sa 100 mg/m² na 75 mg/m² i/ili sa 75 mg/m² na 60 mg/m². Ukoliko se kod pacijenta navedene neželjene reakcije javljaju i pri primeni doze od 60 mg/m², terapija se mora prekinuti.

Adjuvantna terapija kod karcinoma dojke

Kod pacijentkinja koje su u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke primale docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC), treba razmotriti uvođenje primarne G-CSF profilakse. Kod pacijentkinja kod kojih se javila febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sledećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m² (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva). Kod pacijentkinja kod kojih se javi stomatitis stepena 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m².

U kombinaciji sa cisplatinom

Pacijentima koji su inicijalno primali docetaksel u dozi od 75 mg/m² u kombinaciji sa cisplatinom, kod kojih je u poslednjem ciklusu najniži broj (nadir) trombocita bio < 25000 ćelija/mm³, ili pacijentima kod kojih se javi febrilna neutropenija ili pacijentima sa ozbiljnim manifestacijama ne-hematološke toksičnosti, dozu docetaksela za naredne cikluse treba smanjiti na 65 mg/m². Uputstvo za prilagođavanje doze cisplatina nalazi se u odgovarajućem Sažetku karakteristika leka.

U kombinaciji sa kapecitabinom

- Za prilagođavanje doze kapecitabina pogledati Sažetak karakteristika leka za kapecitabin.
- Za pacijente kod kojih se prvi put jave toksični efekti 2. stepena, koji ostaju prisutni i u vreme primene sledećeg ciklusa terapije docetaksel/kapecitabin, primenu terapije treba odložiti dok se pokazatelji toksičnosti ne povuku do stepena 0-1, a posle toga nastaviti sa 100% originalne doze.
- Kod pacijenata kod kojih se drugi put javi toksičnost 2. stepena, ili se prvi put javi toksičnost 3. stepena, u bilo kom periodu tokom terapijskog ciklusa, terapiju treba odložiti do povlačenja pokazatelja do stepena 0-1, a potom primeniti terapiju dozom od 55 mg/m² docetaksela.
- U slučaju svih narednih pojava toksičnosti ili pojave toksičnosti 4. stepena, primena docetaksela se mora prekinuti.

Za izmenu doze trastutumaba videti Sažetak karakteristika leka za trastuzumab.

U kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

Ukoliko se, i pored primene G-CSF, javi febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Ako se naknadno jave epizode komplikovane neutropenije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 60 na 45 mg/m². U slučaju trombocitopenije 4. stepena, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m². Pacijenti ne smeju primati naredne cikluse docetaksela, sve dok broj neutrofila ne dostigne nivo >1500 ćelija/mm³, a broj trombocite ne bude >100000 ćelija/mm³.

Ukoliko se navedeni toksični efekti ne povuku, terapiju treba prekinuti (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Preporuke za modifikovanje doze u slučaju toksičnosti kod pacijenata koji su na terapiji docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (5-FU):

Toksičnost	Prilagodavanje doze
Dijareja 3. stepena	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: zatim smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Dijareja 4. stepena	Prva epizoda: smanjiti doze docetaksela i 5-FU za 20%. Druga epizoda: prekinuti terapiju.
Stomatitis/mukozitis 3. stepena	Prva epizoda: dozu 5-FU smanjiti za 20%. Druga epizoda: isključiti samo 5-FU u svim narednim ciklusima. Treća epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Stomatitis/mukozitis 4. stepena	Prva epizoda: isključiti samo 5-FU u svim narednim ciklusima. Druga epizoda: smanjiti dozu docetaksela za 20%.

Za prilagodavanje doze cisplatina i 5-fluorouracila videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

U pivotalnim SCCHN ispitivanjima, kod pacijenata kod kojih se javila komplikovana neutropenija (uključujući produženu neutropeniju, febrilnu neutropeniju ili infekcije), preporuka je bila da se u svim narednim ciklusima profilaktički primenjuje G-CSF (npr. od 6 do 15 dana).

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka o primeni docetaksela u dozi od 100 mg/m² kao monoterapije, za pacijente kod kojih su vrednosti transaminaza (ALT i/ili AST) 1,5 puta veće od gornje granice normale (engl. *upper limit of the normal range*, ULN), a vrednosti alkalne fosfataze više od 2,5 puta veće od ULN, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Za pacijente sa vrednostima serumskog bilirubina većim od gornje granice normale i/ili ALT i AST uvećane više od 3,5 puta u odnosu na gornju granicu normale, uz vrednosti alkalne fosfataze uvećane više od šest puta u odnosu na ULN, ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne bi trebalo primenjivati osim ako nije striktno indikovano.

U pivotalnoj kliničkoj studiji primene docetaksela u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji pacijenata sa adenokarcinomom želuca, isključeni su pacijenti sa ALT i/ili AST >1,5 x ULN, povezanim sa vrednostima alkalne fosfataze >2,5 x ULN i bilirubinom >1 x ULN. Za ove pacijente ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne bi trebalo primenjivati osim ako nije striktno indikovano. Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela u kombinaciji sa drugim lekovima, u drugim indikacijama, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene docetaksela u terapiji nazofaringealnog karcinoma kod dece uzrasta od mesec dana do manje od 18 godina još uvek nisu ustanovljene.

Ne postoji relevantna primena docetaksela u pedijatrijskoj populaciji za indikacije karcinoma dojke, nemikrocelularnog karcinoma pluća, karcinoma prostate, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III.

Pacijenti starije životne dobi

Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, nema posebnih uputstava za primenu leka kod starijih pacijenata.

Za pacijente starije od 60 godina, ako se docetaksel primenjuje u kombinaciji sa kapecitabinom, savetuje se da se početna doza kapecitabina smanji na 75% od uobičajene doze (videti Sažetak karakteristika leka za kapecitabin).

Način primene

Za uputstvo o pripremi i primeni leka, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Pacijenati sa početnim brojem neutrofila <1500 ćelija/mm³.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Potrebno je uzeti u obzir i kontraindikacije za druge lekove, ako se ti lekovi kombinuju sa docetakselom.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod terapije karcinoma dojke i nemikrocelularnog karcinoma pluća, premedikacija oralnim kortikosteroidom (ako nije kontraindikovana), kao što je deksametazon u dozi od 16 mg dnevno (npr. 8 mg dva puta dnevno) u trajanju od 3 dana, počevši 1 dan pre primene docetaksela, može da smanji učestalost javljanja i intenzitet retencije tečnosti, kao i težinu reakcija preosetljivosti.

U slučaju karcinoma prostate, premedikacija se sastoji od oralne primene deksametazona u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat pre infuzije docetaksela (videti odeljak Doziranje i način primene).

Hematologija

Najčešća neželjena reakcija na docetaksel je neutropenija. Najniža zabeležena vrednost (nadir) neutrofila javlja se sa medijanom od 7 dana, ali ovaj interval može, kod pacijenata koji su prethodno primali intenzivnu terapiju, biti i kraći. Kod svih pacijenata koji primaju docetaksel neophodna je učestala kontrola kompletne krvne slike. Pacijenti mogu ponovo da primaju docetaksel tek kad se broj neutrofila vrati na vrednost ≥ 1500 ćelija/mm³ (videti odeljak Doziranje i način primene).

U slučaju da se tokom terapije docetakselom javi teška neutropenija (<500 ćelija/mm³ u periodu od sedam ili više dana) preporučuje se smanjenje doze u narednim ciklusima terapije ili primena odgovarajućih simptomatskih mera (videti odeljak Doziranje i način primene).

Kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija su se ređe javljale ako su pacijenti profilaktički primali G-CSF. Pacijenti na terapiji TCF profilaktički treba da primaju G-CSF u cilju ublažavanja rizika od komplikovane neutropenije (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Pacijente koji primaju TCF potrebno je strogo pratiti (videti odeljke Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija ređe su se javljale ako su pacijenti primali primarnu G-CSF profilaksu. Kod pacijenta koji primaju TAC adjuvantnu terapiju za karcinom dojke treba razmotriti uzimanje primarne G-CSF profilakse, da bi se smanjio rizik od komplikovane neutropenije (febrilna neutropenija,

produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Pacijente koji primaju TAC potrebno je strogo pratiti (videti odeljke Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Gastrointestinalne reakcije

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa neutropenijom, posebno kod onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se u većini slučajeva javila u toku prvog ili drugog ciklusa lečenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (videti odeljke Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Hematologija i Neželjena dejstva).

Reakcije preosetljivosti

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata u cilju otkrivanja pojave reakcija preosetljivosti, posebno tokom prve i druge infuzije. Reakcije preosetljivosti se mogu javiti u prvih nekoliko minuta od početka infuzije docetaksela, pa na raspolaganju mora biti sve što je potrebno za terapiju u slučaju hipotenzije i bronhospazma. Ukoliko se jave reakcije preosetljivosti, blaži simptomi kao što su naleti crvenila praćeni osećajem vrućine ili lokalne kožne reakcije ne zahtevaju prekid terapije. Međutim, teške reakcije, kao što su izražena hipotenzija, bronhospazam ili generalizovani osip/eritem, zahtevaju trenutni prekid primene docetaksela i odgovarajuću terapiju. Pacijentima kod kojih su se razvile teške reakcije preosetljivosti docetaksel se ne sme ponovo davati. Pacijenti koji su ranije doživeli reakciju preosetljivosti na paklitaksel mogu biti izloženi riziku da se razvije reakcija preosetljivosti na docetaksel, uključujući i tešku reakciju preosetljivosti. Ove pacijente treba pažljivo pratiti tokom započinjanja terapije docetakselom.

Kožne reakcije

Uočena je pojava lokalizovanog eritema na koži ekstremiteta (dlanova i tabana) sa edemom, praćena deskvamacijom. Prijavljena je i pojava teških simptoma, kao što su erupcije praćene deskvamacijom, koji su doveli do privremenog ili potpunog prekida primene docetaksela (videti odeljak Doziranje i način primene).

Retencija tečnosti

Pacijente sa težim oblikom retencije tečnosti, poput pleuralnog i perikardijalnog izliva i ascitesa treba pažljivo pratiti.

Respiratorni poremećaji

Prijavljivani su slučajevi akutnog respiratornog distres sindroma, intersticijalne pneumonije/pneumonitisa, intersticijalne bolesti pluća, fibroze pluća i respiratorne insuficijencije, koji mogu biti povezani sa smrtnim ishodom. Kod pacijenata koji su istovremeno bili na radioterapiji, prijavljeni su slučajevi radijacionog pneumonitisa.

Ako se pojave novi ili se pogoršaju postojeći respiratorni simptomi, pacijente treba pažljivo pratiti, što brže uraditi sve neophodne analize i primeniti odgovarajuću terapiju. Preporučuje se prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rana primena suportivnih mera može pomoći u poboljšanju stanja pacijenta. Treba pažljivo proceniti korist od nastavka terapije docetakselom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata lečenih docetakselom u dozi od 100 mg/m² u monoterapiji, kod kojih su vrednostitransaminaza u serumu (ALT i/ili AST) uvećani više od 1,5 puta u odnosu na gornje granice normale, a istovremeno vrednosti alkalne fosfataze u serumu više od 2,5 puta veće od ULN, postoji veći rizik za razvoj teških neželjenih reakcija, kao što su smrt usled toksičnosti, uključujući sepsu i potencijalno fatalno gastrointestinalno krvarenje, febrilnu neutropeniju, infekcije, trombocitopeniju, stomatitis i asteniju. Zbog toga, kod pacijenata sa povećanim vrednostima parametara funkcije jetre, preporučena doza docetaksela je

75 mg/m², a parametre funkcije jetre treba odrediti na početku terapije, kao i pre svakog ciklusa (videti odeljak Doziranje i način primene).

Za pacijente sa vrednostima serumskog bilirubina > ULN i/ili ALT i AST > od 3,5 puta povećanim u odnosu na ULN, i istovremeno sa vrednostima serumске alkalne fosfataze > 6 puta u odnosu na ULN, nema preporuka za smanjenje doze, a docetaksel se ne sme primenjivati, osim ako nije striktno indikovano.

U pivotalnoj kliničkoj studiji primene docetaksela u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji pacijenata sa adenokarcinomom želuca, isključeni su pacijenti sa ALT i/ili AST vrednostima >1,5 x ULN, povezanim sa vrednostima alkalne fosfataze > 2,5 x ULN i bilirubinom > 1 x ULN. Za ove pacijente ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne treba primenjivati osim ako nije striktno indikovano. Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela u kombinaciji sa drugim lekovima, u drugim indikacijama, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Nervni sistem

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahteva smanjivanje doze (videti odeljak Doziranje i način primene).

Kardiotoksičnost

Kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom uočena je srčana insuficijencija, a posebno ako je terapija sledila posle hemioterapije antraciklinom (doksorubicin ili epirubicin). Ova pojava može biti umerenog do teškog intenziteta, a bila je povezana i sa smrtnim ishodom (videti odeljak Neželjena dejstva).

Kod pacijenata kandidata za terapiju docetakselom u kombinaciji sa trastuzumabom, pre terapije se mora obaviti osnovna procena srčane funkcije. Srčana funkcija se mora pratiti dalje tokom terapije (npr. na svaka tri meseca), kako bi se identifikovali pacijenti kod kojih se može razviti poremećaj srčane funkcije. Za više detalja pogledati Sažetak karakteristika leka za trastuzumab.

Ventrikularna aritmija, uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad sa smrtnim ishodom), prijavljena je kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinovanim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (videti odeljak Neželjena dejstva).

Preporučuje se da se na početku lečenja obavi procena srčane funkcije.

Poremećaji oka

Kod pacijenata lečenih docetakselom prijavljen je cistoidni makularni edem (engl. cystoids macular oedema, CMO). Pacijentima sa oštećenjem vida treba odmah uraditi kompletan oftalmološki pregled. U slučaju da se dijagnostikuje cistoidni makularni edem, potrebno je prekinuti primenu docetaksela i uvesti odgovarajuće lečenje (videti odeljak Neželjena dejstva).

Ostalo

Mere kontracepcije se moraju primenjivati u toku terapije i kod muškaraca i kod žena, a kod muškaraca i najmanje 6 meseci po okončanju terapije (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje)

Potrebno je izbegavati istovremenu primenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin i vorikonazol) (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Dodatna upozorenja za primenu u adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke

Komplikovana neutropenija

Kod pacijentkinja kod kojih se javi komplikovana neutropenija (produžena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) potrebno je razmotriti primenu G-CSF i smanjenje doze (videti odeljak Doziranje i način primene).

Gastrointestinalne reakcije

Simptomi kao što su rana pojava bola i osetljivosti u abdomenu, groznica, dijareja, sa ili bez neutropenije, mogu biti rane manifestacije ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, pa ih treba odmah proceniti i lečiti.

Kongestivna srčana insuficijencija (CHF, engl. congestive heart failure)

U toku terapije i u periodu praćenja nakon terapije, pacijente treba pratiti zbog pojave simptoma kongestivne srčane insuficijencije. Pokazano je da kod pacijenata na TAC terapiji za nodus pozitivni karcinom dojke, postoji veći rizik od pojave kongestivne srčane insuficijencije u toku prve godine nakon terapije (videti odeljke Neželjena dejstva i 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Leukemija

Kod pacijenata lečenih docetakselom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), zbog rizika od odložene mijelodisplazije ili mijeloidne leukemije, potrebno je hematološko praćenje.

Pacijentkinje sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

Kako korist koja je primećena kod pacijenata sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu preživljavanja bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) pozitivan odnos koristi i rizika TAC režima kod ovih pacijenata sa 4 i više pozitivnih čvorova nije u potpunosti dokazan u konačnoj analizi rezultata (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Pacijenti starije životne dobi

Postoje ograničeni podaci o primeni docetaksela u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom kod pacijenata starijih od 70 godina.

Od 333 pacijenta u studiji lečenja karcinoma prostate koji su primali docetaksel na tri nedelje, 209 pacijenata imalo je 65 ili više godina starosti, dok je 68 pacijenata bilo starije od 75 godina. Kod pacijenata lečenih docetakselom na tri nedelje, incidencija promena na naktima povezanih sa primenom leka bila je za $\geq 10\%$ veća kod pacijenata starosti 65 ili više godina u odnosu na mlađe pacijente. Incidencija groznice, dijareje, anoreksije i perifernog edema povezanih sa upotrebom leka bila je $\geq 10\%$ veća kod pacijenata starosti 75 ili više godina, u poređenju sa onima koji su imali manje od 65 godina.

Od 300 pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom u okviru studije primene u terapiji karcinoma želuca (221 pacijent u fazi III studije i 79 pacijenata u fazi II), 74 pacijenta su imala 65 i više godina, dok su 4 bila starosti 75 i više godina. Učestalost ozbiljnih neželjenih dejstava bila je veća kod starijih nego kod mlađih pacijenata. Učestalost sledećih neželjenih događaja (svih stepena) bila je $\geq 10\%$ veća kod pacijenata starih 65 godina i više, nego kod mlađih: letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija. Pacijente starije životne dobi koji primaju terapiju sa TCF treba pažljivo pratiti.

Pomoćne supstance

Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju:

Ovaj lek sadrži 50 vol.% etanola, bezvodnog (alkohola), odnosno do 395 mg etanola, bezvodnog po bočici, što odgovara 10 mL piva ili 4 mL vina po bočici.

Docetaxel Actavis, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju:

Ovaj lek sadrži 50 vol.% etanola, bezvodnog (alkohola), odnosno do 1,58 g etanola, bezvodnog po bočici, što odgovara 40 mL piva ili 17 mL vina po bočici.

Lek je štetan za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko-rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Treba obratiti pažnju na moguća dejstva na centralni nervni sistem.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Količina alkohola u ovom leku može uticati na dejstva drugih lekova.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da metabolizam docetaksela može biti izmenjen istovremenom primenom lekova koji indukuju, inhibiraju citohrom P450-3A ili se putem njega metabolišu (odnosno, mogu kompetitivno da inhibiraju enzim), kao što su ciklosporin, ketokonazol i eritromicin. Zbog toga, pri istovremenoj primeni docetaksela sa navedenim lekovima potreban je poseban oprez, zbog postojanja mogućnosti za pojavu značajnih interakcija.

U slučaju kombinovane primene sa inhibitorima CYP3A4, učestalost neželjenih reakcija na docetaksel može biti povećana usled smanjenja njegovog metabolizma. Ukoliko se istovremena primena snažnog inhibitora CYP3A4 ne može izbeći (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin i vorikonazol), potrebno je obezbediti stalni lekarski nadzor i prilagoditi doze docetaksela za vreme terapije snažnim CYP3A4 inhibitorima (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). U farmakokinetičkoj studiji sprovedenoj na 7 pacijenata, istovremena primena docetaksela sa snažnim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom, dovela je do značajnog smanjenja klirensa docetaksela za 49%.

Farmakokinetika docetaksela u prisustvu prednizona ispitivana je kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate. Docetaksel se metaboliše putem CYP3A4, a poznato je da prednizon indukuje CYP3A4. Nije uočeno statistički značajno delovanje prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

Docetaksel se u velikom stepenu vezuje za proteine (> 95%). Iako potencijalne *in vivo* interakcije docetaksela sa istovremeno primenjenim lekovima nisu formalno ispitivane, *in vitro* ispitivanja sa lekovima koji se snažno vezuju za proteine, npr. eritromicinom, difenhidraminom, propranololom, propafenonom, fenitoinom, salicilatima, sulfametoksazolom i natrijum-valproatom nisu pokazala uticaj na vezivanje docetaksela za proteine. Dodatno, ni deksametazon nije uticao na vezivanje docetaksela za proteine. Docetaksel nije uticao na vezivanje digitoksina.

Istovremena primena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida nije imala uticaja na farmakokinetiku ovih lekova pojedinačno. Ograničeni podaci dobijeni na osnovu jedne nekontrolisane studije ukazuju na interakciju između docetaksela i karboplatina. Klirens karboplatina primenjenog u kombinaciji sa docetakselom bio je oko 50% veći u odnosu na vrednosti koje su prethodno zabeležene u monoterapiji karboplatinom.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni docetaksela kod trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost kod kunića i pacova, kao i smanjenje fertiliteta kod pacova. Kao i drugi citotoksični lekovi, pri primeni u trudnoći, docetaksel može dovesti do oštećenja fetusa. Zbog toga, docetaksel se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ako nije striktno indikovano.

Ženama u reproduktivnom periodu na terapiji docetakselom treba savetovati da izbegavaju trudnoći da odmah obaveste svog lekara ukoliko do trudnoće ipak dođe.

Dojenje

Docetaksel je lipofilna supstanca, ali nije poznato da li se izlučuje u mleko dojilje. Shodno tome, zbog mogućeg neželjenog delovanja na odojče, u toku lečenja docetakselom dojenje se mora prekinuti.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Za vreme terapije potrebno je primenjivati efektivne metode kontracepcije.

Plodnost

Preklinička ispitivanja pokazuju da docetaksel ima genotoksični efekat i da može uticati na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka). Stoga se muškarcima koji su lečeni docetakselom savetuje da ne začinju dete tokom terapije i do 6 meseci nakon terapije i da potraže savet za konzerviranje sperme pre početka terapije.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja efekata na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Količina alkohola u ovom leku može oslabiti neophodne sposobnosti za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Stoga, pacijente treba upozoriti na mogući uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog količine alkohola u ovom leku i neželjenih dejstava ovog leka i savetovati im da ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama ako dožive ova neželjena dejstva tokom terapije.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila za sve indikacije

Neželjene reakcije za koje je moguće da su ili koje su verovatno povezane sa primenom docetaksela, zabeležene su kod:

- 1312 pacijenata koji su primali docetaksel u dozi 100 mg/m² i 121 pacijenta koji su primali docetaksel u dozi 75 mg/m²; kao monoterapiju;
- 258 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom;
- 406 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom;
- 92 pacijenta lečena docetakselom u kombinaciji sa trastuzumabom;
- 255 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa kapecitabinom;
- 332 pacijenta koji su primali docetaksel u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom);
- 1276 pacijenta (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom);
- 300 pacijenata sa adenokarcinomom želuca (221 pacijent u fazi III studije i 79 pacijenata u fazi II) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom);
- 174 i 251 pacijent sa karcinomom glave i vrata, koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom).

Ove reakcije su opisane prema opštim kriterijumima toksičnosti NCI (stepen 3 = G3; stepen 3-4 = G3/4; stepen 4 = G4) i COSTART i MedDRA terminologiji. Učestalosti su definisane kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na sam docetaksel su: neutropenija (koja je reverzibilna i nije bila kumulativna; medijana javljanja najnižih vrednosti bila je 7 dana i medijana trajanja teške neutropenije (< 500 ćelija/mm³) iznosila je 7 dana), anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, dijareja i astenija. Težina neželjenih događaja koje izaziva docetaksel može se povećati kad se docetaksel daje u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima.

Za kombinaciju sa trastuzumabom, prikazani su neželjeni događaji (svih stepena) kod $\geq 10\%$ pacijenata. Zabeležena je povećana učestalost ozbiljnih neželjenih događaja (40% u odnosu na 31%) i neželjenih

događaja 4. stepena težine (34% u odnosu na 23%) kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom u poređenu sa onima koji su primali monoterapiju docetakselom.

Kod kombinacije sa kapecitabinom, prikazana su najčešća, terapijom izazvana neželjena dejstva ($\geq 5\%$), prijavljena u studiji faze III kod pacijenata sa karcinomom dojke, kod kojih se antraciklinska terapija pokazala neuspešnom (videti Sažetak karakteristika leka za kapecitabin).

Sledeća neželjena dejstva su uočena često pri primeni docetaksela:

Poremećaji imunskog sistema

Reakcije preosetljivosti su se uglavnom javljale unutar nekoliko minuta od početka infuzije docetaksela i obično su bile blage do umerene. Najčešće prijavljeni simptomi bili su naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, osip sa svrabom ili bez njega, stezanje u grudima, bol u leđima, dispnea i groznica ili drhtavica. Teške reakcije ispoljavale su se hipotenzijom i/ili bronhospazmom ili generalizovanim osipom/eritemom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Poremećaji nervnog sistema

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti koja zahteva smanjivanje doze (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Blagi do umereni neurosenzorni znaci koji se karakterišu parestezijom, disestezijom ili bolom sa osećajem peckanja. Neuromotorni poremećaji se uglavnom karakterišu slabošću.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Primećene su reverzibilne kožne reakcije, koje su, po pravilu, blagog do umerenog intenziteta. Za ove reakcije bila je karakteristična pojava osipa, uključujući i lokalizovane erupcije najčešće na stopalima i šakama (uključujući i težak šaka/stopalo sindrom), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, a često su bile udružene sa svrabom. Erupcije su se uglavnom javljale u periodu od nedelju dana nakon infuzije docetaksela. Ređe su prijavljeni teški simptomi, kao što su erupcije praćene deskvamacijom, što je retko vodilo obustavi ili potpunom prekidu terapije docetakselom (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Teške promene na noktima karakterišu hipo- ili hiperpigmentacija a, ponekad, bol i oniholiza.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Reakcije na mestu infuzije bile su uglavnom blage i sastojale su se od hiperpigmentacije, zapaljenja, crvenila ili suvoće kože, flebitisa ili ekstravazacije i oticanja vene.

Retencija tečnosti uključuje događaje kao što su periferni edem i, ređe, pleuralni izliv, perikardijalni izliv, ascites i povećanje telesne mase. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može da postane generalizovan, uz povećanje telesne mase za 3 kg ili više kilograma. Po učestalosti i težini, retencija tečnosti je kumulativna (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%; uključujući sepsu i pneumoniju, sa smrtnim ishodom u 1,7%)	infekcija udružena sa neutropenijom G4 (G3/4: 4,6%)	

Poremećaji krvi i limfnog sistem	neutropenija (G4: 76,4%) anemija (G3/4: 8,9%) febrilna neutropenija	trombocitopenija (G4: 0,2%)	
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost (G3/4: 5,3%)		
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija		
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3; 4,1%) periferna motorna neuropatija (G3/4; 4%) disgeuzija (teška: 0,07%)		
Kardiološki poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji		hipotenzija; hipertenzija; hemoragije	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispnea (teška: 2,7%)		
Gastrointestinalni poremećaji	stomatitis (G3/4: 5,3%); dijareja (G3/4: 4%); mučnina (G3/4: 4%); povraćanje (G3/4: 3%)	konstipacija (teška: 0,2%); bol u abdomenu (težak: 1%); gastrointestinalno krvarenje (teško: 0,3%)	ezofagitis (težak: 0,4%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožne reakcije (G3/4: 5,9%); promene na noktima (teške: 2,6%)		

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 1,4%)	artralgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	retencija tečnosti (teška: 6,5%); astenija (teška: 11,2%); bol	reakcije na mestu infuzije; ne kardijalni bol u grudima (težak: 0,4%)	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (< 5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (< 4%); povećane vrednosti AST G3/4 (< 3%); povećane vrednosti ALT G3/4 (< 2%)	

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: epizode krvarenja povezane sa trombocitopenijom stepena 3/4.

Poremećaji nervnog sistema

Podaci o reverzibilnosti dostupni su među 35,3% pacijenata kod kojih se razvila neurotoksičnost nakon monoterapije docetakselom u dozi od 100 mg/m². Događaji su se spontano povlačili u roku od 3 meseca.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Medijana kumulativne doze do prekida terapije bila je veća od 1000 mg/m², a medijana vremena do reverzibilnosti retencije tečnosti bila je 16,4 nedelje (raspon od 0 do 42 nedelje). Pojava umerene i teške retencije tečnosti bila je odložena (medijana kumulativne doze: 818,9 mg/m²) kod pacijenata koji su primali premedikaciju u odnosu na one kod kojih premedikacija nije primenjena (medijana kumulativne doze: 489,7 mg/m²); retencija tečnosti je, međutim, bila prijavljena i kod nekih pacijenata u ranom stadijumu lečenja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća za docetaksel 75 mg/m² u monoterapiji

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G4: 54,2%); anemija (G3/4: 10,8%); trombocitopenija (G4: 1,7%)	febrilna neutropenija

Poremećaj imunskog sistema		preosetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija	
Poremećaj nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,8%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 2,5%)
Kardiološki poremećaji		aritmija (ne teška)
Vaskularni poremećaji		hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 3,3%); stomatitis (G3/4: 1,7%); povraćanje (G3/4: 0,8%); dijareja (G3/4: 1,7%)	konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; kožne reakcije (G3/4: 0,8%)	promene na noktima (teške: 0,8%)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (teška: 12,4%); retencija tečnosti (teška: 0,8%); bol	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (< 2%)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa doksorubicinom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 7,8%)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G4: 91,7%); anemija (G3/4: 9,4%); febrilna neutropenija; trombocitopenija (G4: 0,8%)		
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija	

Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3: 0,4%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Kardiološki poremećaji		srčana insuficijencija; aritmija (ne teška)	
Vaskularni poremećaji			hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 5%); stomatitis (G3/4: 7,8%); dijareja (G3/4: 6,2%); povraćanje (G3/4: 5%); konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; promene na noktima (teške: 0,4%); kožne reakcije (ne teške)		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (teška: 8,1%); retencija tečnosti (teška: 1,2%); bol	reakcija na mestu primene infuzije	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (< 2,5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (< 2,5%)	povećane vrednosti AST G3/4 (< 1%); Povećane vrednosti ALT G3/4 (< 1%)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa cisplatinom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G4: 51,5%); anemija (G3/4: 6,9%); trombocitopenija (G4: 0,5%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost (G3/4: 2,5%)		
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija		
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3: 3,7%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 2%)		
Kardiološki poremećaji		aritmija (G3/4: 0,7%)	srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji		hipotenzija (G3/4: 0,7%)	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 9,6%); povraćanje (G3/4: 7,6%); dijareja (G3/4: 6,4%); stomatitis (G3/4: 2%)	konstipacija	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; promene na noktima (teške: 0,7%); kožne reakcije (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija (teška: 0,5%)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (teška: 9,9%); retencija tečnosti (teška: 0,7%); groznica (G3/4: 1,2%)	reakcija na mestu primene infuzije; bol	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (2,1%); povećane vrednosti ALT G3/4 (1,3%)	povećane vrednosti AST G3/4 (0,5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (0,3%)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji sa trastuzumabom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 32%); febrilna neutropenija (uključujući i neutropeniju povezanu sa groznicom i primenom antibiotika) ili neutropenijska sepsa	
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija	
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	parestezija; glavobolja; disgeuzija; hipoestezija	
Poremećaji oka	pojačana lakrimacija; konjunktivitis	
Kardiološki poremećaji		srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	limfedem	

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	epistaksa; faringolaringealni bol; nazofaringitis; dispnea; kašalj; rinoreja	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina; dijareja; povraćanje; konstipacija; stomatitis; dispepsija; bol u abdomenu	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; eritem; osip; promene na noktima	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija; artralgijska bol u ekstremitetima; bol u kostima; bol u leđima	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija; periferni edem; pireksija; zamor; zapaljenje sluzokoža; bol; stanje slično gripu; bol u grudima; drhtavica	letargija
Ispitivanja	povećanje telesne mase	

Opis odabranih neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m² u kombinaciji sa trastuzumabom

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma često: Hematološka toksičnost je bila povećana kod pacijenata koji su primali trastuzumab i docetaksel nego kod onih koji su primali samo docetaksel (neutropenija stepena 3/4 32% u odnosu na 22% prema kriterijumu NCI-CTC). Treba imati na umu da su ovi podaci verovatno potcenjeni, pošto docetaksel u monoterapiji, u dozi od 100 mg/m², izaziva neutropeniju kod 97% pacijenata, od čega 76% neutropeniju stepena 4, prema najnižim vrednostima broja krvnih ćelija. Incidencija febrilne neutropenije/neutropenijske sepse je, takođe, bila povećana kod pacijenata koji su lečeni lekom Herceptin i docetakselom (23% u odnosu na 17% kod pacijenata koji su lečeni samo docetakselom).

Kardiološki poremećaji

Simptomatska srčana insuficijencija je prijavljena kod 2,2% pacijenata koji su primali docetaksel i trastuzumab, u odnosu na 0% pacijenata u grupi koja je primala docetaksel kao monoterapiju. U grupi koja je primala docetaksel i trastuzumab u kombinaciji, 64% pacijenata je prethodno primalo antracikline kao adjuvantnu terapiju, dok je u grupi koja je primala samo docetaksel takvih pacijenata bilo 55%.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa kapecitabinom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Infekcije i infestacije		oralna kandidijaza (G3/4: < 1%)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 63%); anemija (G3/4: 10%)	trombocitopenija (G3/4: 3%)
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 1%); smanjen apetit	dehidracija (G3/4: 2%)
Poremećaji nervnog sistema	disgeuzija (G3/4: < 1%); parestezija (G3/4: < 1%)	vertoglavica; glavobolja (G3/4: < 1%); periferna neuropatija
Poremećaji oka	pojačana lakrimacija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	faringolaringealni bol (G3/4: 2%)	dispnea (G3/4: 1%); kašalj (G3/4: < 1%); epistaksa (G3/4: < 1%)
Gastrointestinalni poremećaji	stomatitis (G3/4: 18%); dijareja (G3/4: 14%); mučnina (G3/4: 6%); povraćanje (G3/4: 4%); konstipacija (G3/4: 1%); bol u abdomenu (G3/4: 2%); dispepsija	bol u gornjem delu abdomena; suva usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom šaka/stopalo (G3/4: 24%); alopecija (G3/4: 6%); promene na noktima (G3/4: 2%)	dermatitis; eritemski osip (G3/4: < 1%); promena boje noktiju; oniholiza (G3/4: 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 2%); artralgija (G3/4: 1%)	bol u ekstremitetima (G3/4: < 1%); bol u leđima (G3/4: 1%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (G3/4: 3%); pireksija (G3/4: 1%); zamor/iscrpljenost (G3/4: 5%); periferni edem (G3/4: 1%)	letargija; bol

Ispitivanja		smanjenje telesne mase; povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (9%)
-------------	--	---

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma prostate za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 3,3%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 32%); anemija (G3/4: 4,9%)	trombocitopenija (G3/4: 0,6%); febrilna neutropenija
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (G3/4: 0,6%)
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3/4: < 1,2%); disgeuzija (G3/4: 0%)	periferna motorna neuropatija (G3/4: 0%)
Poremećaji oka		pojačana lakrimacija (G3/4: 0,6%)
Kardiološki poremećaji		smanjenje funkcije leve komore srca (G3/4: 0,3%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		epistaksa (G3/4: 0%); dispnea (G3/4: 0,6%); kašalj (G3/4: 0%)
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 2,4%); dijareja (G3/4: 1,2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%); povraćanje (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija; promene na noktima (ne teške)	eksfolijativni osip (G3/4: 0,3%)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija (G3/4: 0,3%); mialgija (G3/4: 0,3%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	zamor (G3/4: 3,9%); retencija tečnosti (teška: 0,6%)	

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za adjuvantnu terapiju docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom kod pacijenata sa nodus-pozitivnim (TAX 316) i nodus-negativnim (GEICAM 9805) karcinomom dojke - objedinjeni podaci

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcija (G3/4: 2,4%); neutropenijska infekcija (G3/4: 2,6%)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija (G3/4: 3%); neutropenija (G3/4: 59,2%); trombocitopenija (G3/4: 1,6%); febrilna neutropenija (G3/4: NA)		
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 1,5%)		
Poremećaji nervnog sistema	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%)	pojačana lakrimacija (G3/4: < 0,1%)	
Kardiološki poremećaji		aritmija (G3/4: 0,2%)	
Vaskularni poremećaji	valunzi (G3/4: 0,5%)	hipotenzija(G3/4: 0%); flebitis (G3/4: 0%)	limfedem (G3/4: 0%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj (G3/4: 0%)	

Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 5,0%); stomatitis (G3/4: 6,0%); povraćanje (G3/4: 4,2%); dijareja (G3/4: 3,4%); konstipacija (G3/4: 0,5%)	bol u abdomenu (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: < 3%); poremećaji kože (G3/4: 0,6%); promene na noktima (G3/4: 0,4%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 0,7%); artralgiya (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	amenoreja (G3/4: NA)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (G3/4: 10%); pireksija (G3/4: NA); periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Ispitivanja		povećanje telesne mase (G3/4: 0%); smanjenje telesne mase (G3/4: 0,2%)	

Opis odabranih neželjenih reakcija za adjuvantnu terapiju docetakselom 75 mg/m² u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosamidom kod pacijenata sa nodus-pozitivnim (TAX 316) i nodus-negativnim (GEICAM 9805) karcinomom dojke

Poremećaji nervnog sistema

U studiji TAX316 periferna senzorna neuropatija koja je započela tokom perioda lečenja i nastavila se tokom perioda praćenja kod 84 pacijenta (11,3%) u grupi TAC i 15 pacijenata (2%) u grupi FAC. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna kod 10 pacijenata (1,3%) u TAC grupi, i kod 2 pacijenta (0,3%) u FAC grupi.

U ispitivanju GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tokom perioda lečenja i dalje je bila prisutna tokom perioda praćenja kod 10 pacijenata (1,9%) u TAC grupi i 4 pacijenta (0,8%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 10 godina i 5 meseci), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna kod 3 pacijenta (0,6%) u TAC grupi, i kod 1 pacijenta (0,2%) u FAC grupi.

Kardiološki poremećaji

U studiji TAX316, 26 pacijenata (3,5%) u grupi lečenoj TAC režimom kao i 17 pacijenata (2,3%) u FAC grupi doživelo je kongestivnu srčanu insuficijenciju. Svim pacijentima, osim po jednom pacijentu u svakoj grupi, CHF je bio dijagnostikovao posle više od 30 dana od vremena lečenja. Smrtni ishod zbog srčane insuficijencije zabeležen je kod dva pacijenta u TAC grupi i 4 pacijenta u FAC grupi.

U studiji GEICAM 9805, 3 pacijenta (0,6%) iz TAC grupe kao i 3 pacijenta (0,6%) u FAC grupi razvilo je kongestivnu srčanu insuficijenciju tokom perioda praćenja. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 10 godina i 5 meseci), ni jedan pacijent u TAC grupi nije imao CHF, 1 pacijent u TAC grupi preminuo je zbog dilatacione kardiomiopatije, a CHF je i dalje bio prisutan kod 1 pacijenta (0,2%) u FAC grupi.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U studiji TAX316, alopecija koja je trajala u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije prijavljena je kod 687 od 744 pacijenta u TAC grupi (92,3%) i kod 645 od 736 pacijenata u FAC grupi (87,6%).

Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), alopecija je idalje bila prisutna kod 29 pacijenata u TAC grupi (3,9%) i 16 pacijenata u FAC grupi (2,2%).

U GEICAM 9805 studiji, alopecija koja se pojavila tokom perioda lečenja idalje je bila prisutna tokom perioda praćenja nakon završetka hemioterapije kod 49 pacijenata (9,2%) u TAC grupi i kod 35 pacijenata (6,7%) u FAC grupi. Alopecija povezana sa ispitivanim lekom počela je ili se pogoršala tokom perioda praćenja kod 42 pacijenta (7,9%) u TAC grupi i kod 30 pacijenata (5,8%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci), alopecija je uočena kod 3 pacijenta (0,6%) u TAC grupi i kod 1 pacijenta (0,2%) u FAC grupi.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

U studiji TAX316 amenoreja koja je počela tokom perioda lečenja i dalje je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije prijavljena je kod 202 od 744 pacijentkinje (27,2%) u TAC grupi i kod 125 od 736 pacijentkinja (17,0%) u FAC grupi. Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina) kod 121 od 744 pacijentkinje (16,3%) u TAC grupi i 86 pacijentkinja (11,7%) u FAC grupi.

U studiji GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tokom perioda lečenja i bila prisutna u periodu praćenja uočena je kod 18 pacijentkinja (3,4%) u TAC grupi i kod 5 pacijentkinja (1,0%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 10 godina i 5 meseci), amenoreja je i dalje bila prisutna kod 7 pacijentkinja (1,3%) u TAC grupi, kao i kod 4 pacijentkinje (0,8%) u FAC grupi.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

U studiji TAX316, periferni edem koji je počeo tokom perioda lečenja je i dalje bio prisutan tokom perioda praćenja nakon završetka hemioterapije kod 119 od 744 pacijenata (16,0%) u TAC grupi, odnosno kod 23 od 736 pacijenata (3,1%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan kod 19 pacijenata (2,6%) u TAC grupi, odnosno kod 4 pacijenta (0,5%) u FAC grupi.

U studiji TAX316 limfedem koji je počeo tokom perioda lečenja je i dalje bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije kod 11 od 744 pacijenta (1,5%) u TAC grupi, odnosno kod 1 od 736 pacijenta (0,1%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan kod 6 pacijenata (0,8%) u TAC grupi i kod 1 pacijenta (0,1%) u FAC grupi.

U studiji TAX316 astenija koja je počela tokom perioda lečenja je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije kod 236 od 744 pacijenta (31,7%) u TAC grupi i kod 180 od 736 pacijenata (24,5%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna kod 29 pacijenata (3,9%) u TAC grupi i kod 16 pacijenata (2,2%) u FAC grupi.

U studiji GEICAM 9805, periferni edem koji je počeo tokom perioda lečenja je i dalje bio prisutan u periodu praćenja kod 4 pacijenta (0,8%) u TAC grupi i kod 2 pacijenta (0,4%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci), ni jedan pacijent (0%) u TAC grupi nije imao periferni edem i uočen je kod 1 pacijenta (0,2%) u FAC grupi. Limfedem koji je počeo tokom perioda lečenja je i dalje bio prisutan u periodu praćenja kod 5 pacijenata (0,9%) u TAC grupi i 2 pacijenta (0,4%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja, limfedem je uočen kod 4 pacijenta (0,8%) u TAC grupi i kod 1 pacijenta (0,2%) u FAC grupi.

Astenija koja je počela tokom perioda lečenja je i dalje bila prisutna u periodu praćenja kod 12 pacijenata (2,3%) u TAC grupi i 4 pacijenta (0,8%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja, astenija je i dalje bila prisutna kod 2 pacijenta (0,4%) u TAC grupi i kod 2 pacijenta (0,4%) u FAC grupi.

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom

Nakon 10 godina praćenja u studiji TAX316, akutna leukemija prijavljena je kod 3 od 744 pacijenata (0,4%) u TAC grupi, kao i kod 1 od 736 pacijenata (0,1%) u FAC grupi. Jedan pacijent (0,1%) u TAC grupi i 1 pacijent (0,1%) u FAC grupi preminuli su zbog akutne mijeloidne leukemije (AML) tokom perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina). Mijelodisplastični sindrom prijavljen je kod 2 od 744 pacijenata (0,3%) u TAC grupi, kao i kod 1 od 736 pacijenata (0,1%) u FAC grupi.

Nakon 10 godina praćenja u studiji GEICAM 9805, akutna leukemija pojavila se kod 1 od 532 pacijenta (0,2%) u TAC grupi. Nije bilo prijavljenih slučajeva kod pacijenata u FAC grupi. U obe terapijske grupe, ni kod jednog pacijenta nije bio dijagnostikovani mijelodisplastični sindrom.

Neutropenijske komplikacije

Tabela u nastavku pokazuje da je incidencija neutropenije stepena 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije bila smanjena kod pacijenata koji su primili G-CSF kao primarnu profilaksu nakon što je ona postala obavezna u TAC grupi - studija GEICAM.

Neutropenijske komplikacije kod pacijenata koji su primali TAC sa primarnom G-CSF profilaksom ili bez nje (GEICAM 9805)

	Bez primarne G-CSF profilakse (n = 111) n (%)	Sa primarnom G-CSF profilaksom (n = 421) n(%)
Neutropenija (Stepena 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 (Stepena 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod adenokarcinoma želuca za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija (G3/4: 20,9%); neutropenija (G3/4: 83,2%); trombocitopenija (G3/4: 8,8%); febrilna neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost (G3/4: 1,7%)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 8,7%)	vertoglavica (G3/4: 2,3%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 1,3%)

Poremećaji oka		pojačana lakrimacija (G3/4: 0%)
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha (G3/4: 0%)
Kardiološki poremećaji		aritmija (G3/4: 1,0%)
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja (G3/4: 19,7%); mučnina (G3/4: 16%); stomatitis (G3/4: 23,7%); povraćanje (G3/4: 14,3%)	konstipacija (G3/4: 1,0%); gastrointestinalni bol (G3/4: 1,0%); ezofagitis/disfagija/odino fagija (G3/4: 0,7%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%)	osip sa svrabom (G3/4: 0,7%); promene na noktima (G3/4: 0,7%); eksfolijacija kože (G3/4: 0%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	letargija (G3/4: 19,0%); groznica (G3/4: 2,3%); retencija tečnosti (teška/opasna po život: 1%)	

Opis odabranih neželjenih reakcija kod adenokarcinoma želuca za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa cisplatinom i 5 fluorouracilom

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija su se javile kod 17,2%, odnosno 13,5% pacijenata, nezavisno od primene G-CSF. G-CSF je primenjivan kao sekundarna profilaksa kod 19,3% pacijenata (10,7% ciklusa). Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se kod 12,1%, odnosno 3,4% pacijenata koji su primali profilaktički G-CSF, i kod 15,6%, odnosno 12,9% pacijenata kod kojih nije primenjena profilaksa sa G-CSF (videti odeljak Doziranje i način primene).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma glave i vrata za docetaksel 75 mg/m² u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

- Indukciona hemioterapija praćena radioterapijom (TAX 323)

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 6,3%); neutropenijska infekcija		

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		kancerski bol (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 76,3%); anemija (G3/4: 9,2%); trombocitopenija (G3/4: 5,2%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (ne teška)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Poremećaji nervnog sistema	disgeuzija/parosmija; periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,6%)	vertoglavica	
Poremećaji oka		pojačana lakrimacija; konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		oštećenje sluha	
Kardiološki poremećaji		ishemija miokarda (G3/4: 1,7%)	aritmija (G3/4: 0,6%)
Vaskularni poremećaji		venski poremećaji (G3/4: 0,6%)	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 0,6%); stomatitis (G3/4: 4,0%); dijareja (G3/4: 2,9%); povraćanje (G3/4: 0,6%)	Konstipacija; ezofagitis/disfagija/bol pri gutanju (G3/4: 0,6%); bol u abdomenu; dispepsija; gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 10,9%);	osip praćen svrabom; suva koža; eksfolijacija kože (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,6%)	

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	letargija (G3/4: 3,4%); pireksija (G3/4: 0,6%); retencija tečnosti; edem		
Ispitivanja		povećanje telesne mase	

- Indukciona hemioterapija nakon koje je primenjena hemioradioterapija (TAX 324)

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 3,6%)	neutropenijska infekcija	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		kancerski bol (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 83,5%); anemija (G3/4: 12,4%); trombocitopenija (G3/4: 4,0%); febrilna neutropenija		
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 12,0%)		
Poremećaji nervnog sistema	disgeuzija/parosmija (G3/4: 0,4%); periferna senzorna neuropatija (G3/4: 1,2%)	vertoglavica (G3/4: 2,0%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji oka		pojačana lakrimacija	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	oštećenje sluha (G3/4: 1,2%)		
Kardiološki poremećaji		aritmija (G3/4: 2,0%)	ishemija miokarda
Vaskularni poremećaji			venski poremećaj

Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 13,9%); stomatitis (G3/4: 20,7%); povraćanje (G3/4: 8,4%); dijareja (G3/4: 6,8%); ezofagitis/disfagija/bol pri gutanju (G3/4: 12,0%); konstipacija (G3/4: 0,4%)	dispepsija (G3/4: 0,8%); gastrointestinalni bol (G3/4: 1,2%); gastrointestinalno krvarenje (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3/4: 4,0%); osip praćen svrabom	suva koža; deskvamacija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mialgija (G3/4: 0,4%)	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	letargija (G3/4: 4,0%); pireksija (G3/4: 3,6%); retencija tečnosti (G3/4: 1,2%); edem (G3/4: 1,2%)		
Ispitivanja	smanjenje telesne mase		povećanje telesne mase

Iskustva nakon stavljanja leka u promet

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Prijavljeni su slučajevi akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma, povezani sa primenom docetaksela u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima i/ili radioterapijom.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Prijavljeni su supresija koštane srži i druge hematološke neželjene reakcije. Prijavljena je i diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK), često udružena sa sepsom ili otkazivanjem više organa (multiorganskom insuficijencijom).

Poremećaji imunskog sistema

Prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkog šoka, ponekad sa fatalnim ishodom. Reakcije preosetljivosti (nepoznate učestalosti) su prijavljene sa docetakselom kod pacijenata koji su prethodno imali reakcije preosetljivosti na paklitaksel.

Poremećaji nervnog sistema

Pri primeni docetaksela prijavljeni su retki slučajevi pojave konvulzija ili prolaznog gubitka svesti. Ove reakcije se ponekad javljaju i tokom same infuzije leka.

Poremećaji oka

Prijavljeni su veoma retki slučajevi prolaznog poremećaja vida (bljeskovi, svetlucanje, skotomi), koji se obično javljaju tokom infuzije leka povezani i sa reakcijama preosetljivosti. Ovi poremećaji su bili reverzibilni nakon prestanka infuzije. Retko su prijavljeni slučajevi pojačane lakrimacije sa konjunktivitisom ili bez njega, kao i slučajevi opstrukcije suznih kanala koji su doveli do preteranog suzenja oka. Prijavljeni su i slučajevi cistoidnog makularnog edema (engl. *cystoid macular oedema*, CMO) kod pacijenata na terapiji docetakselom.

Poremećaji uha i labirinta

Prijavljeni su retki slučajevi ototoksičnosti, oštećenja sluha i/ili gubitka sluha.

Kardiološki poremećaji

Prijavljeni su retki slučajevi infarkta miokarda.

Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (nepoznate učestalosti), ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljena je kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinovanim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid.

Vaskularni poremećaji

Retko je prijavljen venski tromboembolijski događaj.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko su prijavljeni akutni respiratorni distres sindrom i slučajevi intersticijalne pneumonije/ pneumonitisa, intersticijalna bolest pluća, plućna fibroza i respiratorna insuficijencija, koji su ponekad imali smrtni ishod. Retki slučajevi radijacionog pneumonitisa prijavljeni su kod pacijenata koji su istovremeno lečeni radioterapijom.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljeni su retki slučajevi enterokolitisa, uključujući kolitis, ishemijski kolitis i neutropenijski enterokolitis sa mogućim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost). Prijavljeni su retki slučajevi dehidracije kao posledica gastrointestinalnih događaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju.

Prijavljeni su i retki slučajevi ileusa i opstrukcije creva.

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su veoma retki slučajevi hepatitisa, ponekad sa smrtnim ishodom, pre svega kod pacijenata koji su već imali oboljenja jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pri primeni docetaksela prijavljeni su veoma retki slučajevi kožnog eritemskog lupusa i buloznih erupcija, kao što su multiformni eritem, *Stevens-Johnson* sindrom, toksična epidermalna nekroliza. U nekim slučajevima se može smatrati da su razvoju ovih efekata doprineli istovremeno prisutni drugi činioci. Pri primeni docetaksela prijavljeni su slučajevi pojave promena sličnih sklerodermi, kojima je obično prethodio periferni limfedem. Prijavljeni su slučajevi perzistentne alopecije (nepoznata učestalost).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Prijavljivani su slučajevi bubrežne insuficijencije i otkazivanja rada bubrega. Kod oko 20% ovih slučajeva nije bilo faktora rizika za akutno otkazivanje rada bubrega, kao što su istovremena primena nefrotoksičnih lekova i gastrointestinalni poremećaji.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Retko su prijavljeni slučajevi ponovne pojave kožne reakcije na mestu prethodne ekstravazacije nakon primene docetaksela na drugom mestu (tzv. *radiation recall phenomena*).

Recall reaction na mestu primene injekcije uočena je na mestu prethodne ekstravazacije (nepoznata učestalost).

Retencija tečnosti nije bila praćena akutnim epizodama oligurije ili hipotenzije. Retko su prijavljeni dehidracija i edem pluća.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Prijavljeni su slučajevi elektrolitnog disbalansa. Prijavljeni su slučajevi hiponatremije, najčešće povezani sa dehidracijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija su uočeni, obično povezani sa gastrointestinalnim poremećajima i posebno sa dijarejom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja. Nije poznat antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba zadržati u specijalizovanoj jedinici i pažljivo pratiti njegove vitalne funkcije. U slučaju predoziranja, može se očekivati egzacerbacija neželjenih događaja. Primarne očekivane komplikacije kod predoziranja obuhvataju supresiju koštane srži, perifernu neurotoksičnost i mukozitis. Pacijent mora da primi terapijski G-CSF u što kraćem roku od otkrivanja predoziranja. Ukoliko je potrebno, trebalo bi preduzeti i druge odgovarajuće simptomatske mere.

Lista pomoćnih supstanci

limunska kiselina, bezvodna
polisorbat 80
povidon
etanol, bezvodni

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:

Docetaxel Actavis bočica namenjena je za jednokratnu upotrebu pa je stoga treba primeniti odmah nakon otvaranja.

Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Sa mikrobiološke tačke gledišta rekonstitucija/razblaživanje se mora odvijati u kontrolisanim i aseptičnim uslovima i rastvor se mora primeniti odmah nakon pripreme. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u infuzionu kesu, docetaxel, rastvor za infuziju je stabilan 8 sati na temperaturi do 25 °C u kesama koje nisu od PVC-a i mora se upotrebiti u okviru 8 sati nakon pripreme (uključujući u to vreme i sat vremena intravenske primene rastvora).

Fizičko-hemijska i mikrobiološka stabilnost pripremljenog infuzionog rastvora potvrđena je za 3 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od sunčeve svetlosti.

Docetaxel, rastvor za infuziju je prezasićen zbog čega tokom vremena može kristalisati. Ako se kristali pojave, rastvor se ne sme više koristiti.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja/prvog otvaranja leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju:

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna, staklena (tip I) bočica, zatvorena sa brombutil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim prstenom sa polipropilenskim poklopcem koja sadrži 1 mL koncentrata za rastvor za infuziju, sa ili bez dodatnog, plastičnog, providnog, zaštitnog omotača.

Docetaxel Actavis, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju:

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna, staklena (tip I) bočica, zatvorena sa brombutil gumenim zatvaračem tip I i aluminijumskim prstenom sa polipropilenskim poklopcem koja sadrži 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju, sa ili bez dodatnog, plastičnog, providnog, zaštitnog omotača.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Docetaxel Actavis je antineoplastični lek i kao što je slučaj sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, pri rukovanju i pripremi rastvora Docetaxel Actavis potreban je oprez. Savetuje se upotreba rukavica.

U slučaju da Docetaxel Actavis, koncentrat ili rastvor za infuziju dođu u dodir sa kožom, kožu je neophodno odmah temeljno oprati sapunom i vodom. Ukoliko Docetaxel Actavis, koncentrat ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa sluzokožama, potrebno ih je odmah temeljno isprati vodom.

Priprema rastvora za intravensku primenu

Priprema rastvora za infuziju

NEMOJTE KORISTITI pakovanje leka Docetaxel Actavis koji sadrži 2 bočice (koncentrat i rastvarač) sa ovim lekom (Docetaxel Actavis 20mg/mL, 80mg/4mL, koncentrat za rastvor za infuziju) koji sadrži 1 bočicu.

Lek Docetaxel Actavis 20mg/mL, 80mg/4mL, koncentrat za rastvor za infuziju NE zahteva prethodno razblaživanje sa rastvaračem, pa se stoga može odmah dodati u infuzioni rastvor.

Svaka bočica je namenjena za jednokratnu upotrebu i treba je primeniti odmah nakon otvaranja.

Ako su bočice čuvane u frižideru, izvadite potreban broj kutija Docetaxel Actavis, koncentrata za rastvor za infuziju iz frižidera i ostavite ih na temperaturi do 25 °C 5 minuta pre primene.

Ponekad je potrebno upotrebiti više od jedne bočice Docetaxel Actavis, koncentrata za rastvor za infuziju kako bi se dobila potrebna doza za pacijenta. Koristeći graduisane špriceve sa iglom, pod aseptičnim uslovima izvucite potrebnu količinu leka Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju.

U bočici leka Docetaxel Actavis, 20 mg/mL, Docetaxel Actavis 80mg/4mL koncentracija docetaksela je 20 mg/mL.

Potrebna količina leka Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju se ubrizga u kesu ili bocu za infuziju zapremine 250 mL pojedinačnom injekcijom (iz jednog puta) u kojoj je ili 5% rastvor glukoze ili 9 mg/mL (0,9%) rastvor natrijum-hlorida.

Ako je potrebna doza veća od 190 mg docetaksela, upotrebite veću količinu infuzionog vehikuluma, tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/mL.

Promešajte sadržaj infuzione kese ili boce ručno, polukružnim (ljuljajućim) pokretima.

Pripremljen rastvor za infuziju mora se upotrebiti u okviru 8 sati nakon pripreme, uključujući u to vreme i primenu leka jednosatnom intravenskom infuzijom, uz čuvanje na temperaturi do 25 °C.

Kao što je slučaj sa svim parenteralnim lekovima, Docetaxel Actavis, rastvor za infuziju se mora vizuelno proveriti pre upotrebe, a rastvore koji sadrže precipitat treba odbaciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.