

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: docetaksel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata sadrži 20 mg docetaksela.

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

Jedna bočica sa 1 mL koncentrata sadrži 20 mg docetaksela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna bočica sa 1 mL koncentrata sadrži 0,5 mL etanola, bezvodnog (395 mg).

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

Jedna bočica sa 4 mL koncentrata sadrži 80 mg docetaksela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna bočica sa 4 mL koncentrata sadrži 2 mL etanola, bezvodnog (1,58 g).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Koncentrat je bistar rastvor, bezbojni do bledožute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom dojke

Lek Docetaxel Kabi 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, adjuvantna terapija treba da bude ograničena samo na pacijente koji su prikladni za primanje hemioterapije prema međunarodno utvrđenim kriterijumima za primarnu terapiju ranog karcinoma dojke (videti odeljak 5.1).

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa doksorubicinom je indikovano za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, koji prethodno nisu primali terapiju citotoksičnim lekovima za tu bolest.

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

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa trastuzumabom indikovano je za lečenje pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke i prekomerno izraženim HER2, koji prethodno nisu dobijali hemioterapiju za metastatsku bolest.

Lek Docetaxel Kabi 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

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

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa cisplatinom indikovano je za lečenje pacijenata sa neresektabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća kod pacijenata koji prethodno nisu primali hemioterapiju za ovo oboljenje.

Karcinom prostate

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom indikovano je za lečenje pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate koji je rezistentan na kastraciju.

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (ADT), sa ili bez prednizona ili prednizolona, indikovano je za lečenje pacijenata sa hormonski osetljivim metastatskim karcinomom prostate.

Adenokarcinom želuca

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

Karcinom glave i vrata

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

4.2. Doziranje i način primene

Primena docetaksela treba da se vrši isključivo u bolnicama, na odeljenjima specijalizovanim za primenu citotoksične hemioterapije i isključivo pod kontrolom lekara kvalifikovanog za lečenje tumora primenom hemioterapije (videti odeljak 6.6).

Doziranje

Za karcinom dojke, nemikrocelularni karcinom pluća, karcinom želuca i karcinom 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 4.4).

Za metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju, uz istovremenu terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat pre infuzije docetaksela (videti odeljak 4.4).

Za metastatski karcinom prostate osetljiv na hormone, nezavisno od istovremene primene prednizona ili prednizolona, preporučeni režim premedikacije je oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat pre infuzije docetaksela (videti odeljak 4.4).

Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primeniti G-CSF.

Docetaxsel se primenjuje u obliku jednosatne infuzije 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/m^2 , primenjena 1 sat posle doksorubicina u dozi od 50 mg/m^2 i ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m^2 , 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/m^2 kao monoterapija. Kao prva linija terapije, docetaxsel se daje u dozi od 75 mg/m^2 u kombinaciji sa doksorubicinom (50 mg/m^2).

U kombinaciji sa trastuzumabom, preporučena doza docetaksela je 100 mg/m^2 , 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, videti Sažetak karakteristika leka za trastuzumab.

U kombinaciji sa kapecitabinom, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 na svake tri nedelje, uz kapecitabin u dozi od 1250 mg/m^2 , 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, videti Sažetak karakteristika leka za kapecitabin.

Nemikrocelularni karcinom pluća

Kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća koji prethodno nisu lečeni hemioterapijom, preporučeni režim doziranja je docetaxsel u dozi od 75 mg/m^2 , nakon čega odmah sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m^2 primenjen tokom 30-60 minuta. Za terapiju posle neuspele prethodne hemioterapije na bazi platine, preporučena doza je 75 mg/m^2 docetaksela kao monoterapija.

Karcinom prostate

Metastatski karcinomom prostate rezistentan na kastraciju

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 . Prednizon ili prednizolon se kontinuirano primenjuju u dozi od 5 mg oralno, dva puta dnevno (videti odeljak 5.1).

Metastatski karcinom prostate osetljiv na hormone

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 svake tri nedelje u toku 6 ciklusa. Prednizon ili prednizolon se primenjuju kontinuirano u dozi od 5 mg oralno, dva puta dnevno.

Adenokarcinom želuca

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 , u obliku jednosatne infuzije, nakon čega sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m^2 , kao infuzija u trajanju od 1 do 3 sata (oba leka se daju samo prvog dana), a zatim se tokom 5 dana po završetku infuzije cisplatina, daje 5-fluorouracil u dozi od 750 mg/m^2 dnevno 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 dnevno tokom pet 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 infuzija tokom prvog dana, nakon čega 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 dnevno. Ovakav režim se primenjuje svake 3 nedelje, tokom 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 dužem od nedelju dana, teške ili kumulativne reakcije na koži 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 pacijenata koji su u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke primali docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC), treba razmotriti uvođenje primarne G-CSF profilakse. Kod pacijenata kod kojih se javi febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sledećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m² (videti odeljke 4.4 i 4.8). Kod pacijenata 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 nehematološke 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, videti Sažetak karakteristika leka za kapecitabin.
- Za pacijente kod kojih se prvi put javi toksičnost 2. stepena, koji ostaju prisutni i u vreme primene sledećeg terapijskog ciklusa 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 na stepen 0-1, a potom primeniti terapiju dozom od 55 mg/m² docetaksela.

- Kod svih narednih pojava toksičnosti ili pojave toksičnosti 4. stepena, primena docetaksela se mora prekinuti.

Za izmenu doze trastuzumaba, 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 javi epizoda 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 trombocita ne bude > 100000 ćelija/mm³. Ukoliko se navedeni toksični efekti ne povuku, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

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

Toksičnost	Prilagođavanje 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: smanjiti dozu 5-FU 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 prilagođavanje 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 infekciju), 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 normalnih vrednosti (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 4.4 i 5.2). Za pacijente sa vrednostima bilirubina u serumu većim od ULN i/ili ALT i AST uvećane više od 3,5 puta u odnosu na ULN, uz vrednosti alkalne fosfataze uvećane više od 6 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 ukoliko nije strogo indikovano. Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela u kombinaciji sa drugim lekovima, u drugim indikacijama, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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 uputstva o pripremi i primeni leka, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa početnim brojem neutrofila < 1500 ćelija/mm³.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod terapije karcinoma dojke i nemikrocelularnog karcinoma pluća, premedikacija oralnim kortikosteroidom kao što je deksametazon u dozi od 16 mg dnevno (npr. 8 mg dva puta dnevno) u trajanju od 3 dana, počevši jedan dan pre primene docetaksela, osim ako nije kontraindikovano, može da smanji učestalost javljanja i intenzitet retencije tečnosti, kao i ozbiljnost reakcija preosetljivosti. Kod terapije 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 4.2).

Hematologija

Neutropenija je najčešća neželjena reakcija na docetaksel. Najniža zabeležena vrednost neutrofila (nadir) 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 da ponovo primaju docetaksel tek kada se broj neutrofila vrati na vrednost od ≥ 1500 ćelija/mm³ (videti odeljak 4.2).

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 4.2).

Kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija ređe su se javljale ako su pacijenti profilaktički primali G-CSF. Pacijenti koju primaju TCF terapiju treba da primaju profilaktički G-CSF u cilju smanjenja rizika od komplikovane neutropenije (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Pacijente koji primaju TCF potrebno je strogo pratiti (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosamidom (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 4.2. i 4.8.).

Gastrointestinalne reakcije

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa neutropenijom, naročito kod onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se u većini slučajeva javila u toku prvog ili drugog ciklusa primene docetaksela, 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 4.2, 4.4. Hematologija i 4.8).

Reakcije preosetljivosti

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata u cilju otkrivanja pojave reakcija preosetljivosti, posebno tokom prve i druge infuzije. Reakcije preosetljivosti mogu se javiti u prvih nekoliko minuta od početka primene infuzije docetaksela, pa na raspolaganju mora biti sve što je potrebno za terapiju u slučaju hipotenzije i bronhospazma. Ako se jave reakcije preosetljivosti blažih simptoma, kao što su naleti crvenila praćeni osećajem vrućine ili lokalne reakcije na koži, terapiju ne treba prekidati. Međutim, teške reakcije, kao što su izražena hipotenzija, bronhospazam ili generalizovani osip/eritem, zahtevaju trenutni prekid primene docetaksela i uključivanje odgovarajuće terapije. Pacijentima kod kojih su se razvile teške reakcije preosetljivosti, ne sme se ponovo davati docetaksel. Pacijenti koji su ranije doživeli reakciju preosetljivosti na paklitaksel mogu biti izloženi riziku od pojave preosetljivosti na docetaksel, uključujući i ozbiljnu reakciju preosetljivosti. Ovi pacijenti treba da budu pod stalnim pažljivim nadzorom tokom započinjanja terapije docetakselom.

Reakcije na koži

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 4.2).

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP). Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima ozbiljnih kožnih manifestacija i pažljivo ih pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba razmotriti prekid primene docetaksela.

Retencija tečnosti

Pacijente sa težim oblikom retencije tečnosti, kao što su pleuralni izliv, perikardijalni izliv i ascites treba pažljivo pratiti.

Respiratorni poremećaji

Prijavljeni 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.

Ukoliko se razviju novi ili se pogoršaju postojeći respiratorni simptomi, pacijente treba pažljivo pratiti, što brže uraditi sve neophodne analize i primeniti odgovarajuće lečenje. Preporučuje se prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rana primena suportivnih mera može poboljšati stanje pacijenta. Korist nastavka terapije docetakselom treba pažljivo proceniti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata lečenih docetakselom u dozi od 100 mg/m² u monoterapiji, kod kojih su vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST) uvećane više od 1,5 puta u odnosu na ULN, a istovremeno vrednosti alkalne fosfataze u serumu više od 2,5 puta veći od ULN, postoji veći rizik za razvoj teških neželjenih

reakcija, kao što su smrt usled toksičnosti, uključujući sepsu i gastrointestinalno krvarenje koje potencijalno može dovesti do smrtnog ishoda, febrilnu neutropeniju, infekcije, trombocitopeniju, stomatitis i asteniju. Zbog toga, kod pacijenata sa povećanim vrednostima parametara funkcije jetre (engl. *liver function test*, LFT), preporučena doza docetaksela je 75 mg/m², a parametre funkcije jetre treba određivati na početku terapije, kao i pre svakog ciklusa (videti odeljak 4.2).

Za pacijente sa vrednostima bilirubina u serumu većim od ULN i/ili ALT i AST više od 3,5 puta povećanim u odnosu na ULN, i istovremeno sa vrednostima alkalne fosfataze u serumu više od 6 puta većim od 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 >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 ukoliko nije strogo indikovano. Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela u kombinaciji sa drugim lekovima, u drugim indikacijama, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega.

Nervni sistem

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahteva smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

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 jakog intenziteta, a bila je povezana i sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

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

Ventrikularna aritmija uključujući i ventrikularnu tahikardiju (ponekad sa smrtnim ishodom), prijavljene su kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinovanim režimima koji uključuju doksorubicin, 5-fluorouracil i/ili ciklofosfamid (videti odeljak 4.8).

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 oštećenim vidom treba odmah uraditi kompletan oftalmološki pregled. U slučaju da se uspostavi dijagnoza CMO, treba prekinuti terapiju docetakselom i započeti odgovarajuće lečenje (videti odeljak 4.8).

Drugi primarni maligniteti

Prijavljeni su drugi primarni maligniteti kada je docetaksel dat u kombinaciji sa terapijama karcinoma za koje se zna da su povezane sa drugim primarnim malignitetima. Drugi primarni maligniteti (uključujući akutnu mijeloidnu leukemiju, mijelodisplastični sindrom i *non-Hodgkin-ov* limfom) mogu se javiti nekoliko meseci ili godina nakon terapije koja sadrži docetaksel. Pacijente treba pratiti zbog drugih primarnih maligniteta (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora prijavljen je kod primene docetaksela nakon prvog ili drugog ciklusa (videti odeljak 4.8). Pacijente sa rizikom od sindroma lize tumora (npr. sa oštećenjem funkcije bubrega, hiperurikemijom,

glomaznim tumorom, brzom progresijom) treba pažljivo pratiti. Pre početka terapije preporučuje se korekcija dehidratacije i lečenje velike koncentracije mokraćne kiseline.

Ostalo

Mere kontracepcije moraju se primenjivati tokom terapije i kod muškaraca i kod žena, a kod muškaraca još najmanje 6 meseci po okončanju terapije (videti odeljak 4.6).

Treba izbegavati istovremenu primenu docetaksela sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin i vorikonazol) (videti odeljak 4.5).

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 4.2).

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 (engl. congestive heart failure, CHF)

U toku terapije i u periodu praćenja nakon terapije, pacijente treba pratiti zbog pojave simptoma kongestivne srčane insuficijencije. Pokazano je da kod pacijenata lečenih TAC režimom za nodus-pozitivni karcinom dojke, postoji veći rizik od pojave CHF u toku prve godine nakon terapije (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pacijentkinje sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

Pošto uočena terapijska korist kod pacijentkinja sa 4 i više nodusa nije statistički značajna u pogledu preživljavanja bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS), pozitivan odnos koristi i rizika TAC režima kod ovih pacijentkinja sa 4 i više pozitivnih nodusa nije u potpunosti dokazan u konačnoj analizi rezultata (videti odeljak 5.1).

Pacijenti starije životne dobi

Upozorenja za primenu u adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke

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

Upozorenja za primenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju

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

Upozorenja za primenu kod karcinoma prostate osetljivog na hormone

Od 545 pacijenata lečenih docetakselom svake tri nedelje u okviru studije primene u terapiji karcinoma prostate osetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 pacijenata bilo je 65 godina starosti ili stariji, a 48 pacijenata je bilo 75 godina starosti ili stariji. Više pacijenata starosti ≥ 65 godina u grupi koja je primala docetaksel prijavilo je reakciju preosetljivosti, neutropeniju, anemiju, retenciju tečnosti, dispneu i promene na naktima, u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina. Nijedno od ovih povećanja incidence nije dostigla 10% razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Kod pacijenata koji su bili od 75 godina ili stariji, u poređenju sa mlađim pacijentima, neutropenija, anemija, dijareja, dispnea i infekcija gornjih disajnih puteva prijavljivane su sa većom incidencom (najmanje 10% većom).

Upozorenja za primenu kod adenokarcinoma želuca

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 i 79 pacijenata u fazi II studije), 74 pacijenta su imala 65 godina ili stariji, dok su 4 bila starosti 75 godina ili stariji. Incidenca ozbiljnih neželjenih dejstva bila je veća kod starijih nego kod mlađih pacijenata. Incidenca sledećih neželjenih događaja (svih stepeni) bila je $\geq 10\%$ veća kod pacijenata 65 godina ili starijih, nego kod mlađih: letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija. Pacijente starije životne dobi koji primaju TCF terapiju treba pažljivo pratiti.

Pomoćne supstance

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

Ovaj lek sadrži 395 mg alkohola (etanola) u 1 mL koncentrata, što odgovara 39,5% m/v. Količina alkohola u dozi od 9 mL odgovara 88,9 mL piva i 35,6 mL vina.

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

Ovaj lek sadrži 1,58 g alkohola (etanola) u 4 mL koncentrata, što odgovara 39,5% m/v. Količina alkohola u dozi od 9 mL odgovara 88,9 mL piva i 35,6 mL vina.

Štetan je 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.

Pošto se ovaj lek obično daje polako tokom jednog sata, dejstvo alkohola može se umanjiti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Istovremena primena sa lekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do akumulacije etanola i izazvati neželjena dejstva, posebno kod mlađe dece sa smanjenim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su 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 je potreban poseban oprez kod istovremene primene docetaksela sa navedenim lekovima jer postoji mogućnost za pojavu značajnih interakcija.

U slučaju kombinacije sa inhibitorima CYP3A4, učestalost neželjenih reakcija na docetaxel može biti povećana usled smanjenja njegovog metabolizma. Ukoliko se istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin i vorikonazol) ne može izbeći, potrebno je obezbediti stalni lekarski nadzor i prilagoditi doze docetaksela za vreme trajanja terapije snažnim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.4). U farmakokinetičkoj studiji sprovedenoj na 7 pacijenata, istovremena primena docetaksela sa snažnim inhibitorom CYP3A4, ketokonazolom, dovela je do značajnog smanjenja klirensa docetaksela za 49%.

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

Docetaxel se u velikom stepenu vezuje za proteine ($> 95\%$). Iako potencijalne *in vivo* interakcije docetaksela sa istovremeno primenjenim lekovima nisu formalno ispitivane, *in vitro* interakcije sa lekovima koji se snažno vezuju za proteine, kao što su eritromicin, difenhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, salicilati, sulfametoksazol i natrijum-valproat, nisu pokazale uticaj na vezivanje docetaksela za proteine. Dodatno, ni deksametazon nije pokazao uticaj na vezivanje docetaksela za proteine. Docetaxel nije uticao na vezivanje digitoksina.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu koje primaju docetaksel treba savetovati da izbegavaju trudnoću i da odmah obaveste lekara ukoliko do trudnoće ipak dođe. Za vreme terapije potrebno je primenjivati efektivne metode kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primeni docetaksela kod trudnica. Docetaksel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost kod kunića i pacova, kao i smanjenje plodnosti kod pacova (videti odeljak 5.3). Kao i drugi citotoksični lekovi, pri primeni u trudnoći, docetaksel može dovesti do oštećenja fetusa. Zbog toga se docetaksel ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ako nije strogo indikovano.

Dojenje

Docetaksel je lipofilna supstanca, ali nije poznato da li se izlučuje u majčino mleko. Shodno tome, zbog mogućeg neželjenog dejstva na odojčce, dojenje se mora prekinuti tokom terapije docetakselom.

Plodnost

Preklinička ispitivanja pokazuju da docetaksel ima genotoksični efekat i da može uticati na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3). Zbog toga se muškarcima koji se leče docetakselom savetuje da ne planiraju potomstvo tokom i do 6 meseci nakon završetka lečenja, i da potraže savet o konzervaciji sperme pre početka terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Sadržaj alkohola u ovom leku i neželjena dejstva leka mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljke 4.4 i 4.8). 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.

4.8. 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 100 mg/m² i 121 pacijenta koji su primali 75 mg/m² docetaksela kao monoterapiju,
- 258 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom,
- 406 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom,
- 92 pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa trastuzumabom,
- 255 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa kapecitabinom,

- 332 pacijenta (TAX327) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom),
- 1276 pacijenata (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805 studiji) 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 i 79 pacijenta u fazi II studije) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom),
- 174 i 251 pacijenta 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),
- 545 pacijenata (STAMPEDE studija) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom i ADT.

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

Unutar svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema 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, a medijana trajanja teške neutropenije (< 500 ćelija/mm³) iznosila je 7 dana), anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, dijareja i astenija. Težina neželjenih događaja na docetaksel može biti veća kada 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 veća incidenca ozbiljnih neželjenih događaja (40% u odnosu na 31%) i neželjenih događaja 4. stepena težine (34% u odnosu na 23%) u grupi pacijenata koja je primala docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom u poređenju sa pacijentima koji su primali docetaksel kao monoterapiju.

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

Za kombinaciju sa ADT i sa prednizonom ili prednizolonom (STAMPEDE studija), prikazani su neželjeni događaji koji se javljaju tokom 6 ciklusa lečenja docetakselom i koji imaju najmanje 2% veću incidencu u grupi koja je primala docetaksel u poređenju sa kontrolnom grupom, koristeći CTCAE skalu za ocenjivanje.

Sledeće neželjene reakcije su uočene često pri primeni docetaksela:

Poremećaji imunskog sistema

Reakcije preosetljivosti uglavnom su se 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 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahteva smanjenje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4). Blagi do umereni neurosenzorni znaci karakterisani su parestezijom, disestezijom ili bolom sa osećajem peckanja. Neuromotorni poremećaji se karakterišu, uglavnom, slabošću.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Primećene su reverzibilne reakcije na koži koje su po pravilu blagog do umerenog intenziteta. Za ove reakcije bila je karakteristična pojava osipa, uključujući lokalizovane erupcije, najčešće na stopalima i šakama (uključujući teškik sindrom „šaka-stopalo”), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, i često su bile udružene sa svrabom. Erupcije su se uglavnom javljale u roku od nedelju dana nakon infuzije docetaksela. Ređe su prijavljeni teški simptomi kao što su erupcije praćene deskvamacijom, koje su u retkim slučajevima dovodile do privremenog ili trajnog prekida terapije docetakselom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Teške promene na noktima ispoljavaju se u vidu hipo- ili hiperpigmentacije, a ponekad bol i oniholiza.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Reakcije na mestu primene infuzije uglavnom su blage i sastojale su se od hiperpigmentacije, zapaljenja, crvenila ili suvoće kože, flebitisa ili ekstrasvazacije i oticanja vena. 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 sa povećanjem telesne mase za 3 kg ili više. Retencija tečnosti je po incidenci i težini kumulativna (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za lek Docetaxel Kabi 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% slučajeva)	infekcije povezane sa neutropenijom G4 (G3/4: 4,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	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; krvarenje	
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; reakcija na koži		

	(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	reakcija 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%); Povećanje vrednosti ALT G3/4 (< 2%)	

Opis odabranih neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za lek Docetaxel Kabi 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 između 35,3% pacijenata kod kojih se javila neurotoksičnost nakon monoterapije docetakselom u dozi 100 mg/m². Ovi 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% reakcija na koži 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 iznosila je 16,4 nedelja (u rasponu od 0 do 42 nedelje). Pojava umerene i teške retencije bila je odložena (medijana kumulativne doze: 818,9 mg/m²) kod pacijenata koji su dobijali premedikaciju u odnosu na pacijente kod kojih premedikacija nije primenjena (medijana kumulativne doze: 489,7 mg/m²); međutim, retencija tečnosti prijavljena je kod nekih pacijenata u ranim stadijumima terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća za lek Docetaxel Kabi 75 mg/m² u vidu monoterapije

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
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija	
Poremećaji 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; reakcija na koži (G3/4: 0,8%)	promene na noktima (teške: 0,8%)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mijalgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (teška: 12,4%); retencija tečnosti (teško: 0,8%); bol	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (< 2%)

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

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcija (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%); reakcija na koži (ne teška)		
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	povećane vrednosti AST G3/4 (< 1%);

		(< 2,5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (< 2,5%)	povećane vrednosti ALT G3/4 (< 1%)
--	--	--	---------------------------------------

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

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcija (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%); reakcija na koži (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 lek Docetaxel Kabi 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 (obuhvata	

	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; artralgija; bol u ekstremitetima; bol u kostima; bol u leđima	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija; periferni edem; pireksija; zamor; zapaljenje sluzokože; bol; oboljenje slično gripu; bol u grudima; drhtavica	letargija
Ispitivanja	povećana telesna masa	

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

Kardiološki poremećaji

Simptomatska srčana insuficijencija zabeležena je kod 2,2% pacijenata koji su primali docetaxsel i trastuzumab u odnosu na 0% pacijenata koji su primali samo docetaxsel. U grupi koja je lečena docetaxselom i trastuzumabom, 64% pacijenta je prethodno primalo antraciklin kao adjuvantnu terapiju, dok je u grupi koja je primala samo docetaxsel bilo 55% takvih pacijenata.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma često: hematološka toksičnost bila je povećana kod pacijenata koji su dobijali trastuzumab i docetaxsel, u poređenju sa pacijentima lečenim docetaxselom kao monoterapijom (32% neutropenije stepena 3/4 u odnosu na 22%, prema kriterijumu NCI-CTC). Treba imati na umu da su ovi podaci verovatno potcenjeni pošto docetaxsel u monoterapiji, u dozi od 100 mg/m² izaziva neutropeniju kod 97% pacijenata, od čega je 76% neutropenija stepena 4, prema najnižim vrednostima krvnih ćelija. Incidenca pojave febrilne neutropenije/neutropenijske sepse takođe je bila povećana kod pacijenata koji primaju Herceptin i docetaxsel (23% u odnosu na 17% kod pacijenata koji su lečeni samo docetaxselom).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za lek Docetaxel Kabi 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; suvoća 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%); gubitak 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		smanjena telesna masa; povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (9%)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za lek Docetaxel Kabi 75 mg/m² u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcija (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		slabljenje funkcije leve srčane komore (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)	ekfolijativni 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 visoko-rizičnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osetljivog na hormone za lek Docetaxel Kabi 75 mg/m² u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom i ADT (STAMPEDE studija)

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3-4: 12%) anemija febrilna neutropenija (G3/4: 15%)	
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (G3-4: 1%)
Endokrini poremećaji		dijabetes (G3-4: 1%)
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	nesanica (G3: 1%)	
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%) ^a glavobolja	vertoglavica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Kardiološki poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja (G3: 1%) kašalj (G3: 0%) infekcija gornjih disajnih puteva (G3: 1%)	faringitis (G3: 0%)
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja (G3: 3%) stomatitis (G3: 0%) konstipacija (G3: 0%) mučnina (G3: 1%) dispepsija bol u abdomenu (G3: 0%) flatulencija (gasovi)	povraćanje (G3: 1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%) ^a promene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	letargija (G3-4: 2%) simptomi slični gripu (G3: 0%) astenija (G3: 0%) retencija tečnosti	groznica (G3: 1%) oralna kandidijaza hipokalcemija (G3: 0%) hipofosfatemija (G3-4: 1%) hipokalemija (G3: 0%)

^a Iz studije GETAG AFU15

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za adjuvantnu terapiju lekom Docetaxel Kabi 75 mg/m² u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosamidom 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 (trajna: < 3%); poremećaj kože (G3/4: 0,6%); promene na noktima (G3/4: 0,4%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mialgija (G3/4: 0,7%); artralgija (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	amenoreja (G3/4: NA)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (G3/4: 10,0%); pireksija (G3/4: NA);		

	periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Ispitivanja		povećana telesna masa (G3/4: 0%); smanjena telesna masa (G3/4: 0,2%)	

Opis odabranih neželjenih reakcija kod adjuvantne terapije lekom Docetaxel Kabi 75 mg/m² u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom 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 FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja 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, a kod 1. pacijenta (0,2%) u FAC grupi.

Kardiološki poremećaji

U studiji TAX316, 26 pacijenata (3,5%) u grupi lečenoj TAC režimom 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 lečenja. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 10 godina i 5 meseci), nijedan pacijent u TAC grupi nije imao CHF, jedan 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 nakon završetka hemioterapije, prijavljena je kod 687 od 744 pacijenata u TAC grupi (92,3%) i 645 od 736 pacijenata u FAC grupi (87,6%).

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

U studiji GEICAM 9805, alopecija koja se pojavila tokom perioda lečenja i dalje je bila prisutna tokom perioda praćenja nakon završetka hemioterapije kod 49 pacijenata (9,2%) u TAC grupi i 35 pacijenata (6,7%) u FAC grupi. Alopecija povezana sa ispitivanim lekom počela je ili se pogoršavala tokom perioda praćenja kod 42 pacijenta (7,9%) u TAC grupi i 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 pacijentkinja u TAC grupi (27,2%) i 125 od 736 pacijentkinja u FAC grupi (17,0%). Amenoreja je i dalje bila prisutna na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina) kod 121 od 744 pacijentkinja u TAC grupi (16,3%) i 86 pacijentkinja u FAC grupi (11,7%).

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

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

U studiji TAX316, astenija koja je počela tokom perioda lečenja i dalje je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije kod 236 od 744 pacijenata (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 i dalje je 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 i dalje je 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 i koja je 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 u TAC grupi (0,4%) 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 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 pacijenata (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 incidenca neutropenije stepena 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije bila smanjena kod pacijenata koji su primali 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 lek Docetaxel Kabi 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%)	vrtočlavlina (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/ odinofagija (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/životno ugrožavajuća: 1%)	

Opis odabranih neželjenih reakcija kod adenokarcinoma želuca za za lek Docetaxel Kabi 75 mg/m² u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se kod 17,2%, odnosno 13,5% pacijenta, 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 4.2).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma glave i vrata za lek Docetaxel Kabi 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	infekcija (G3/4: 6,3%); neutropenijska infekcija		
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i		kancerski bol (G3/4: 0,6%)	

polipe)			
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 poremećaj (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 sledi hemioradioterapija (TAX 324)

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	infekcija (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%); tomatitis (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	smanjena telesna masa		povećana telesna masa

Iskustva posle stavljanja leka u promet

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

Druge primarne maligne bolesti (nepoznata učestalost), uključujući *non-Hodgkin*-ov limfom, prijavljene su kao povezane sa docetakselom kada je primenjivan u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih malignih bolesti.

Akutna mijeloidna leukemija i mijelodisplastični sindrom (povremena učestalost) su prijavljeni u pivotalnim kliničkim studijama kancera dojke lečenih TAC režimom.

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 (multiorganska insuficijencija).

Poremećaji imunskog sistema

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

Reakcije preosetljivosti (nepoznata učestalost) 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 i udruženi su 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 i retki slučajevi ototoksičnosti, oštećenja i/ili gubitka sluha.

Kardiološki poremećaji

Prijavljeni su retki slučajevi infarkta miokarda.

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

Vaskularni poremećaji

Retko su prijavljeni venski tromboembolijski događaji.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Retko su prijavljeni akutni respiratorni distress sindrom i slučajevi intersticijalne pneumonije/pneumonitisa, intersticijalne bolesti pluća, plućne fibroze i respiratorne insuficijencije, 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). Retko su prijavljeni pojava dehidracije kao posledice gastrointestinalnih događaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju. Prijavljeni su retki slučajevi ileusa i intestinalne opstrukcije.

Hepatobilijarni poremećaji

Prijavljeni su veoma retki slučajevi hepatitisa, ponekad sa smrtnim ishodom, pre svega kod pacijenata sa već postojećim oboljenjima jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pri primeni docetaksela, prijavljeni su slučajevi kožnog eritemskog lupusa, buloznih erupcija kao što je multiformni eritem, i teške neželjene reakcije na koži kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP). Kod primene docetaksela, prijavljeni su slučajevi promena sličnih sklerodermi, kojima je obično prethodio periferni limfedem. Prijavljeni su slučajevi trajne alopecije (nepoznata učestalost).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Prijavljivani su slučajevi insuficijencije bubrega i otkazivanja rada bubrega. Kod oko 20% ovih slučajeva nije bilo faktora rizika za akutnu otkazivanje rada bubrega, kao što je 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 (engl. *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 disbalansa elektrolita. Prijavljeni su slučajevi hiponatremije, uglavnom povezani sa dehidratacijom, povraćanjem i pneumonijom. Uočeni su slučajevi hipokalemije, hipomagnezije i hipokalcemije obično udruženi sa gastrointestinalnim poremećajima, a posebno sa dijarejom. Prijavljen je sindrom lize tumora, sa moguće smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema

Prijavljen je miozitis kod lečenja docetakselom (nepoznata učestalost).

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

4.9. Predoziranje

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja. Nije poznat antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba zadržati u specijalizovanom odeljenju i pažljivo pratiti njegove vitalne funkcije. U slučaju predoziranja može se očekivati pogoršanje neželjenih događaja. Očekivane primarne komplikacije kod predoziranja obuhvataju supresiju koštane srži, perifernu neurotoksičnost i mukozitis. Pacijent treba da primi terapijski G-CSF u što kraćem roku od otkrivanja predoziranja. Po potrebi, treba preduzeti i druge odgovarajuće simptomatske mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici; biljni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi; taksani

ATC šifra: L01CD02

Mehanizam dejstva

Docetaksel je antineoplastik koji deluje tako što podstiče skupljanje tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje što dovodi do izraženog smanjenja slobodnog tubulina. Vezivanje docetaksela za mikrotubule ne utiče na promenu broja protofilamenata.

Dokazano je u *in vitro* uslovima da docetaksel raskida mikrotubularnu mrežu u ćelijama koja je neophodna za vitalne mitotičke i interfazne ćelijske funkcije.

Farmakodinamska dejstva

Docetaksel se pokazao citotoksičnim *in vitro*, u klonogenim ispitivanjima, prema različitim linijama tumorskih ćelija miša i ljudi, kao i prema sveže izdvojenim humanim tumorskim ćelijama. Docetaksel postiže velike intracelularne koncentracije sa dugim vremenom zadržavanja unutar ćelija. Pored toga, ustanovljeno je da je docetaksel deluje i na neke, ali ne na sve ćelijske linije sa hiperekspimiranim P-

glikoproteinom koji je kodiran genom za višestruku rezistenciju na lekove. *In vivo*, dejstvo docetaksela nije zavisno od rasporeda doziranja i ima širok spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti prema uznapredovalim presađenim tumorima kod miševa i ljudi.

Klinička efikasnost i bezbednost

Karcinom dojke

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom: adjuvantna terapija

Pacijentkinje sa operabilnim nodus-pozitivnim karcinom dojke (TAX 316)

Podaci iz multicentrične, otvorene, randomizovane studije podržavaju primenu docetaksela za adjuvantno lečenje kod pacijentkinja uzrasta od 18 do 70 godina sa operabilnim nodus-pozitivnim karcinomom dojke i vrednošću KPS (engl. *Karnofsky performance status*) $\geq 80\%$. Nakon stratifikovanja prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+), 1491 pacijentkinja je randomizovana tako da primi ili docetaxel od 75 mg/m² 1 sat nakon doksorubicina u dozi od 50 mg/m² i ciklofosfamida od 500 mg/m² (grupa TAC) ili da prima doksorubicin u dozi od 50 mg/m² nakon kog je sledio fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg/m² (grupa FAC). Oba protokola su primenjivana na svake 3 nedelje, tokom 6 ciklusa. Docetaxel je primenjivan putem jednosatne infuzije, a ostali lekovi u obliku intravenskog bolusa prvog dana. G-CSF je primenjivan kao sekundarna profilaksa kod pacijentkinja kod kojih se javila komplikovana neutropenija (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili infekcija). Pacijentkinje iz TAC grupe primale su profilaksu antibiotikom, odnosno ciprofloksacin oralno u dozi od 500 mg, dva puta dnevno, tokom 10 dana, počev od 5. dana svakog ciklusa, ili ekvivalentni antibiotik. U obe grupe, pacijentkinje sa pozitivnim estrogenim i/ili progesteronskim receptorima su, nakon poslednjeg ciklusa hemioterapije, dobijale tamoksifen u dozi od 20 mg dnevno u periodu do 5 godina. Adjuvantna radioterapija bila je propisana u skladu sa smernicama ustanove koja je učestvovala u ispitivanju, a primalo ju je 69% pacijentkinja koje su primale TAC i 72% pacijentkinja koje su primale FAC. Sprovedene su dve periodične analize i jedna konačna. Prva periodična analiza je planirana 3 godine posle trenutka kada je polovina ispitanica uključena u studiju. Druga periodična analiza bila je sprovedena posle ukupno 400 prijavljenih događaja preživljavanja bez znakova bolesti (engl. *Disease-free survival*, DFS), što je dovelo da medijana praćenja iznosi 55 meseci. Konačna analiza sprovedena je kada su sve pacijentkinje dostigle 10 godina praćenja (osim ako nisu imale DFS događaj ili ako su ranije izgubljene za praćenje). Utvrđivanje preživljavanja bez bolesti (DFS) je bio primarni parametar praćenja efikasnosti, a ukupno preživljavanje (engl. *Overall survival*, OS) sekundarni parametar praćenja efikasnosti.

Konačna analiza sprovedena je sa stvarnom medijanom praćenja od 96 meseci. Zabeleženo je značajno duže preživljavanje bez znakova bolesti u TAC grupi u poređenju sa FAC grupom. Incidenca relapsa u 10 godina je smanjena kod pacijentkinja koje su primale TAC u poređenju sa onima koje su primale FAC (39% u odnosu na 45%), što znači da je apsolutni rizik smanjen za 6% ($p = 0,0043$). Ukupno preživljavanje nakon 10 godina bilo je takođe značajno povećano u TAC grupi u poređenju sa FAC (76% naspram 69%) tj. apsolutno smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 7% ($p = 0,002$). Kako korist lečenja uočena kod pacijentkinja sa 4 ili više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna za DFS i OS, pozitivan odnos korist/rizik kod pacijentkinja sa 4 ili više pozitivnih limfnih čvorova u TAC grupi nije potpuno dokazan u konačnoj analizi.

Sveukupno, rezultati studije pokazali su pozitivan odnos korist/rizik za TAC grupu u odnosu na FAC.

Analizirana je podgrupa pacijentkinja lečenih protokolom TAC prema prospektivno definisanim glavnim prognostičkim faktorima:

Podgrupa pacijentkinja	Broj pacijenata	Preživljavanje bez bolesti			Ukupno preživljavanje		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Broj pozitivnih limfnih čvorova							
Ukupno	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020

1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

**Hazard ratio* manji od 1 pokazuje da je TAC režim povezan sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti i ukupnim preživljavanjem u odnosu na FAC

Pacijentkinje sa operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke koje su prikladne za primanje hemioterapije (GEICAM 9805)

Podaci iz multicentrične, otvorene, randomizovane studije podržavaju primenu leka Docetaxel Kabi za adjuvantno lečenje pacijentkinja sa operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke, prikladnih za lečenje hemioterapijom. 1060 pacijentkinja je randomizovano u grupe tako da prime ili lek Docetaxel Kabi 75 mg/m² primenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (539 pacijentkinja u TAC grupi) ili doksorubicin od 50 mg/m² nakon kog sledi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosfamid 500 mg/m² (521 pacijentkinja u FAC grupi), kao adjuvantnu terapiju operabilnog nodus-negativnog karcinoma dojke kod pacijenata sa visokim rizikom relapsa prema kriterijumima St. Galena iz 1998. godine (veličina tumora >2 cm i/ili negativni ER i PR i/ili visoki histološki/nuklearni gradus (gradus 2 do 3) i/ili uzrast <35 godina). Oba režima doziranja primenjivana su na svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa. Lek Docetaxel Kabi je primenjivan u obliku jednosatne infuzije, svi ostali lekovi su davani intravenski prvog dana svake tri nedelje. Primarna G-CSF profilaksa uvedena je kao obavezna u TAC grupi nakon što je 230 pacijentkinja randomizovano. Incidenca neutropenije stepena 4, febrilne neutropenije i neutropenijske infekcije smanjena je kod pacijentkinja koje su primale primarnu G-CSF profilaksu (videti odeljak 4.8). U obe grupe, nakon poslednjeg ciklusa hemioterapije, pacijentkinje sa ER+ i/ili PgR+ tumorima dobijale su tamoksifen u dozi od 20 mg jednom dnevno u periodu do 5 godina. Adjuvantna radioterapija primenjena je u skladu sa smernicama ustanova koje su učestvovala u ispitivanju kod 57,3% pacijentkinja koje su primale TAC i 51,2% pacijentkinja koje su primale FAC.

Sprovedene su jedna primarna i jedna dopunska analiza. Primarna analiza je sprovedena kada su sve pacijentkinje prošle period praćenja duži od 5 godina (medijana vremena praćenja od 77 meseci). Dopunska analiza sprovedena je kada su sve pacijentkinje dostigle 10 godina (medijana vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci) praćenja (osim u slučaju DFS događaja ili ako su ranije izgubljene za praćenje). Preživljavanje bez bolesti (DFS) bilo je primarni parametar praćenja efikasnosti, a ukupno preživljavanje (OS) sekundarni parametar praćenja efikasnosti.

Pri medijani vremena praćenja od 77 meseci, pokazano je značajno produženje preživljavanje bez znakova bolesti u grupi TAC u odnosu na grupu FAC. Kod pacijentkinje lečenih u grupi TAC, rizik relapsa smanjio se za 32% u odnosu na pacijentkinje lečenim u grupi FAC (*Hazard ratio* = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p=0,01). Pri medijani vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci, pacijentkinje lečene u TAC grupi, i rizik relapsa smanjio se za 16,5% u odnosu na pacijentkinje lečene u FAC grupi (*Hazard ratio* = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS podaci nisu bili statistički značajni, ali su i dalje bili povezani sa pozitivnim trendom u korist TAC terapije.

Pri medijani vremena praćenja od 77 meseci dokazano je značajno produženje ukupnog preživljavanja (OS) u TAC grupi, gde su pacijentkinje imale za 24% manji rizik od smrti u poređenju sa pacijentkinjama u grupi FAC (*Hazard ratio* = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p=0,29). Međutim, distribucija ukupnog preživljavanja nije se značajno razlikovala u te dve grupe.

Pri medijani vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci, pacijentkinje lečene u TAC grupi imale su za 9% smanjeni rizik od smrti u poređenju sa pacijentkinjama lečenih u FAC grupi (*Hazard ratio* = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Stopa preživljavanja bila je 93,7% u TAC grupi i 91,4% u FAC grupi, u tački vremena praćenja 8 godina i 91,3% u TAC grupi i 89% u FAC grupi, u tački vremena praćenja od 10 godina.

Pozitivan odnos koristi i rizika za TAC grupu u odnosu na FAC grupu ostao je nepromenjen.

Podgrupe pacijentkinja lečenih u TAC grupi analizirane su u primarnoj analizi prema prospektivno utvrđenim glavnim prognostičkim faktorima (pri medijani vremena praćenja od 77 meseci) (videti tabelu u nastavku):

Analize podgrupa – ispitivanje adjuvantne terapije kod pacijentkinja sa nodus-negativnim karcinomom dojke (Intent-to-Treat analiza)

Podgrupa pacijentkinja	Broj pacijentkinja u TAC grupi	Preživljavanje bez znakova bolesti	
		Hazard ratio*	95% CI
Ukupno	539	0,68	0,49-0,93
Starosna kategorija 1			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
Starosna kategorija 2			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
Status receptora hormona			
Negativan	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivan	344	0,62	0,4-0,97
Veličina tumora			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološki gradus			
Stepen 1 (uključujući neodređeni gradus)	64	0,79	0,24-2,6
Stepen 2	216	0,77	0,46-1,3
Stepen 3	259	0,59	0,39-0,9
Status menopauze			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

*Hazard ratio (TAC/FAC) manji od 1 ukazuje na to da je TAC grupa povezana sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti u poređenju sa FAC grupom.

Sprovedene eksplorativne analize preživljavanja bez znakova bolesti za pacijentkinje koje zadovoljavaju kriterijume za hemioterapiju po St. Galenu, 2009. – (ITT populacija), a rezultati su prikazani u nastavku

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

TAC = docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosamid

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

ER = estrogenski receptor

PR = progesteronski receptor

^aER/PR negativni ili gradus 3 ili veličina tumora >5 cm

Hazard ratio procenjen je po Cox modelu proporcionalnog rizika koristeći grupu lečenih pacijentkinja kao faktor.

Lek Docetaxel Kabi u monoterapiji

Dve randomizovane, komparativne studije faze III uključile su ukupno 326 pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke, posle neuspeha terapije alkilujućim citostatikom, odnosno 392 pacijentkinje posle neuspele terapije antraciklinima - docetaksel je primenjivan u preporučenoj dozi i po režimu 100 mg/m² svake 3 nedelje.

Kod pacijentkinja neuspešno lečenih alkilirajućim citostaticima, docetaksel je upoređivan sa doksorubicinom (75 mg/m² svake 3 nedelje). Ne utičući na ukupno vreme preživljavanja (docetaksel 15 meseci prema 14 meseci sa doksorubicinom, $p = 0,38$) niti na vreme do pojave progresije bolesti (docetaksel 27 nedelja prema 23 nedelje sa doksorubicinom, $p = 0,54$), docetaksel je povećavao stopu terapijskog odgovora (52% prema 37%, $p = 0,01$) i skratio vreme do pojave odgovora (12 nedelja prema 23 nedelje, $p = 0,007$). Terapija docetakselom prekinuta je kod tri pacijentkinje (2%) zbog retencije tečnosti, dok je terapija doksorubicinom morala biti prekinuta kod 15 pacijentkinja (9%) zbog kardiotoksičnosti (tri slučaja kongestivne srčane insuficijencije sa smrtnim ishodom).

Kod pacijentkinja sa prethodno neuspešom terapijom antraciklinima, docetaksel je upoređivan sa kombinacijom mitomicina C i vinblastina (12 mg/m² svakih 6 nedelja i 6 mg/m² svake 3 nedelje). Docetaksel je povećao stopu odgovora (33% prema 12%, $p < 0,0001$), produžio interval do progresije bolesti (19 nedelja prema 11 nedelja, $p = 0,0004$) i produžio ukupno preživljavanje (11 meseci prema 9 meseci, $p = 0,01$).

Tokom ove dve studije faze III, bezbednosni profil docetaksela odgovarao je bezbednosnom profilu uočenom u studiji faze II (videti odeljak 4.8).

Otvorena, multicentrična randomizovana studija faze III sprovedena je sa ciljem da se izvrši poređenje docetaksela i terapija paklitaksela u monoterapiji u lečenju uznapredovalog karcinoma dojke kod pacijentkinja prethodno lečenih antraciklinima. Ukupno 449 pacijentkinja je randomizovano tako da su primale ili monoterapiju docetakselom 100 mg/m² kao jednosatnu infuziju ili paklitaksel 175 mg/m² kao trosatnu infuziju. Oba terapijska režima su primenjivana svake 3 nedelje.

Ne utičući na primarni parametar praćenja – ukupnu stopu odgovora (32% prema 25%, $p = 0,10$), docetaksel je produžio medijanu vremena do progresije bolesti (24,6 nedelja prema 15,6 nedelja; $p < 0,01$), kao i medijanu preživljavanja (15,3 meseca prema 12,7 meseci; $p = 0,03$).

Više neželjenih događaja stepena 3/4 je zabeleženo kod monoterapije docetakselom (55,4%) u poređenju sa paklitakselom (23,0%).

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa doksorubicinom

Jedna obimna randomizovana studija faze III, u kojoj je učestvovalo 429 prethodno nelečenih pacijenata sa metastatskim oboljenjem, sprovedena je u cilju poređenja efikasnosti primene doksorubicina (50 mg/m²) u kombinaciji sa docetakselom (75 mg/m²) (AT grupa) u odnosu na primenu doksorubicina (60 mg/m²) u kombinaciji sa ciklofosfamidom (600 mg/m²) (AC grupa). Oba režima primenjivana su prvog dana svake 3 nedelje.

- Vreme do progresije (engl. *time to progression*, TTP) bilo je značajno duže u AT grupi nego u AC grupi, $p = 0,0138$. U AT grupi medijana TTP bila je 37,3 nedelje (95% CI: 33,4 – 42,1), a u AC grupi 31,9 nedelja (95% CI: 27,4 – 36,0).
- Ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) bila je značajno veća u AT grupi nego u AC grupi, $p = 0,009$. ORR je u AT grupi bila 59,3% (95% CI: 52,8 – 65,9), a u AC grupi 46,5% (95% CI: 39,8 – 53,2).

U ovoj studiji, u grupi AT u odnosu na grupu AC bila je veća incidenca teške neutropenije (90% prema 68,6%), febrilne neutropenije (33,3% prema 10%), infekcije (8% prema 2,4%), dijareje (7,5% prema 1,4%), astenije (8,5% prema 2,4%) i bola (2,8% prema 0%). U AC grupi je, sa druge strane, u odnosu na AT grupu bila povećana incidenca teške anemije (15,8% prema 8,5%), kao i teške kardiotoksičnosti: kongestivna insuficijencija srca (3,8% prema 2,8%), apsolutno smanjenje udela protoka iz leve komore (LVEF) $\geq 20\%$

(13,1% prema 6,1%), apsolutno smanjenje LVEF $\geq 30\%$ (6,2% prema 1,1%). Smrt usled toksičnih efekata registrovana je kod 1 pacijenta u AT grupi (kongestivna insuficijencija srca) i kod 4 pacijenta u AC grupi (1 kao posledica septičnog šoka i 3 kao posledica kongestivne srčane insuficijencije).

U obe grupe kvalitet života, meren uz pomoć EORTC upitnika, bio je uporediv i stabilan u toku terapije i perioda praćenja.

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa trastuzumabom

Primena docetaksela u kombinaciji sa trastuzumabom ispitivana je u terapiji pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke čiji tumori imaju prekomernu ekspresiju HER2, a koje prethodno nisu dobijale hemioterapiju za metastatsku bolest. U ispitivanju je 186 pacijenata randomizovano tako da primaju docetaksel (100 mg/m^2) sa trastuzumabom ili bez njega; 60% pacijenata je prethodno primilo adjuvantnu hemioterapiju na bazi antraciklina. Kombinacija docetaksela i trastuzumaba bila je efikasna bez obzira na to da li je prethodno primenjena adjuvantna terapija antraciklinima. Glavna test metoda za utvrđivanje pozitivnog HER2, korišćena u ovom pivotalnom ispitivanju, bila je imunohistohemijska (IHC) metoda. Za jedan manji deo pacijenata korišćena je metoda fluorescentne hibridizacije in situ (FISH). U ovom ispitivanju, 87% pacijenata je imalo oboljenje klasifikovano kao IHC 3+, a 95% pacijenata imalo je oboljenje klasifikovano kao IHC 3+ i/ili FISH-pozitivno. U sledećoj tabeli su sažeti rezultati efikasnosti:

Parametar	Docetaksel i trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ n = 94
Stopa odgovora (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Medijana trajanja odgovora (meseći) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medijana TTP (meseći) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medijana preživljavanja (meseći) (95% CI)	30,5 ² (26,8-np)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP - vreme do progresije

np - pokazuje da nije moglo da se proceni ili da još nije dostignuto

¹Potpuna analiza (*intent-to-treat*)

²Procena medijane preživljavanja

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa kapecitabinom

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III govore u prilog primeni docetaksela u kombinaciji sa kapecitabinom u terapiji pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspeha citotoksične hemioterapije, uključujući i antracikline. U toj studiji, 255 pacijentkinja je randomizovano tako da primaju docetaksel (75 mg/m^2 u obliku jednosatne intravenske infuzije svake 3 nedelje) i kapecitabin (1250 mg/m^2 dva puta dnevno tokom 2 nedelje nakon čega je sledila pauza od jedne nedelje bez terapije). Na monoterapiju docetakselom (100 mg/m^2 u jednosatnoj intravenskoj infuziji svake 3 nedelje) randomizovano je 256 pacijentkinja. Preživljavanje je bilo bolje u grupi koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina ($p=0,0126$). Medijana preživljavanja bila je 442 dana (docetaksel + kapecitabin) prema 352 dana (samo docetaksel). Ukupna objektivna stopa odgovora u celokupnoj randomizovanoj populaciji pacijentkinja bila je (prema proceni istraživača) 41,6% (docetaksel + kapecitabin) prema 29,7% (samo docetaksel); $p=0,0058$. Vreme do progresije bolesti bilo je bolje u grupi koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina ($p<0,0001$). Medijana vremena do progresije bila je 186 dana (docetaksel + kapecitabin) prema 128 dana (samo docetaksel).

Nemikrocelularni karcinom pluća

Pacijenti prethodno lečeni hemioterapijom uz radioterapiju ili bez nje

U studiji faze III, kod prethodno lečenih pacijenata, vreme do progresije (12,3 nedelja prema 7 nedelja) i ukupno preživljavanje bili su značajno duži kod pacijenata koji su primali docetaksel u dozi 75 mg/m², nego kod onih koji su dobijali najbolju potpurnu terapiju (engl. *Best Supportive Care*, BSC). Stopa preživljavanja na nivou jedne godine bila je, takođe, značajno veća u grupipacijenata koji su primali docetaksel (40%) prema BSC (16%). U odnosu na pacijente koji su dobijali najbolju potpurnu terapiju, pacijentima lečenim docetakselom (75 mg/m²) bilo je potrebno manje morfinskih analgetika ($p < 0,01$), nemorfinskih analgetika ($p < 0,01$), drugih sa bolešću povezanih lekova ($p = 0,06$), kao i radioterapije ($p < 0,01$). Ukupna stopa odgovora bila je 6,8% kod pacijenata kod kojih je mogla da se izvrši procena, a medijana trajanja odgovora iznosila je 26,1 nedelja.

Lek Docetaxel Kabi u kombinaciji sa preparatima platine kod pacijenata koji ranije nisu primali hemioterapiju (engl. chemotherapy-naive patients)

U studiji faze III, 1218 pacijenata sa neresektibilnim nemikrocelularnim karcinomom pluća u stadijumu IIIB ili IV i KPS od 70% ili više, koji prethodno za tu bolest nisu primali hemioterapiju. Pacijenti su randomizovani tako da su primali ili docetaksel (T) 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon koje je odmah usledila terapija cisplatinom (Cis) 75 mg/m² tokom 30-60 minuta na svake tri nedelje (TCis), ili docetaksel 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije u kombinaciji sa karboplatinom (PIK 6 mg/mL x min) tokom 30-60 minuta na svake tri nedelje ili vinorelbin (V) u dozi od 25 mg/m² primenjen tokom 6 do 10 minuta 1., 8., 15. i 22. dana nakon čega je primenjen cisplatin 100 mg/m² 1. dana ciklusa koji se ponavljao svake 4 nedelje (VCis).

Podaci o preživljavanju, medijana vremena do progresije i stopi odgovora za ove dve grupe iz ispitivanja prikazani su u sledećoj tabeli:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljavanje (Primarni parametar praćenja):			
Medijana preživljavanja (meseći)	11,3	10,1	<i>Hazard ratio</i> : 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Jednogodišnje preživljavanje (%)	46	41	Terapijske razlike: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Dvogodišnje preživljavanje (%)	21	14	Terapijske razlike: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Medijana vremena do progresije (nedelje):	22,0	23,0	<i>Hazard ratio</i> : 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Ukupna stopa odgovora (%):	31,6	24,5	Terapijske razlike: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korigovano za višestruka poređenja i prilagođeno faktorima stratifikacije (stepen bolesti i tretirana regija), na osnovu podataka iz populacije pacijenata koji su mogli da se procene.

Sekundarni parametri praćenja uključivali su promene u bolu, opštu ocenu kvaliteta života na osnovu EuroQoL-5D, skali simptoma za karcinom pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Scale*) i promene Karnofski statusa performansi (engl. *Karnofsky performance status*, KPS). Rezultati ovih parametara podržali su rezultate dobijene za primarne parametre praćenja.

Za kombinaciju docetaksel/karboplatin nije mogla da se dokaže ni ekvivalentna ni neinferiorna efikasnost u poređenju sa referentnom terapijskom kombinacijom VCis.

Karcinom prostate

Metastatski karcinom prostate koji je rezistentan na kastraciju

Bezbednost i efikasnost docetaksela u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju procenjujane su u randomizovanoj multicentričnoj studiji faze III (TAX 327). Ukupno 1006 pacijenata sa KPS \geq 60 randomizovano je u sledeće terapijske grupe:

- Docetaksel 75 mg/m², svake 3 nedelje, 10 ciklusa.
- Docetaksel 30 mg/m², jednom nedeljno tokom prvih 5 nedelja u ciklusima od 6 nedelja, tokom 5 ciklusa.
- Mitoksantron 12 mg/m², svake 3 nedelje, u 10 ciklusa.

Sva 3 režima su primenjivana u kombinaciji sa kontinuiranom primenom 5 mg prednizona ili prednizolona, dvaput dnevno.

Pacijenti koji su primali docetaksel svake tri nedelje pokazali su znatno duže ukupno vreme preživljavanja u odnosu na one koji su primali mitoksantron. Produženje preživljavanja u grupi koja je primala docetaksel jednom nedeljno nije bilo statistički značajno u odnosu na kontrolnu grupu na mitoksantronu. Parametri praćenja efikasnosti za grupe na docetakselu, u odnosu na kontrolnu grupu, sažeti su u sledećoj tabeli:

Parametar efikasnosti	Docetaksel na 3 nedelje	Docetaksel svake nedelje	Mitoksantron na 3 nedelje
Broj pacijenata	335	334	337
Prosečno preživljavanje (meseći)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	-
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	-
p-vrednost [†] *	0,0094	0,3624	-
Broj pacijenata	291	282	300
PSA** stopa odgovora (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-vrednost*	0,0005	< 0,0001	-
Broj pacijenata	153	154	157
Stopa smanjenja boli (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-vrednost*	0,0107	0,0798	-
Broj pacijenata	141	134	137
Stopa tumorskog odgovora (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-vrednost*	0,1112	0,5853	-

[†]Stratifikovani log-rank test

*Prag statističkog značaja = 0,0175

**PSA: Prostatični specifični antigen

S obzirom na činjenicu da je docetaksel primenjen jednom nedeljno imao nešto bolji bezbednosni profil nego docetaksel primenjen na 3 nedelje, moguće je da bi određenim pacijentima mogla koristiti primena docetaksela jednom nedeljno.

Terapijske grupe se međusobno nisu statistički razlikovale u pogledu ocene opšteg kvaliteta života.

Hormonski osetljivi metastatski karcinom prostate

Studija STAMPEDE

Bezbednost i efikasnost docetaksela koji se primenjuje istovremeno sa standardnom negom (ADT) kod pacijenata sa visoko rizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prostate osetljivim na

hormone procenjivane su u randomizovanoj multicentričnoj, višestrukoj studiji sa više ispitivanih grupa (engl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) sa dizajnom objedinjene faze II/III (engl. *seamless phase II/III design*) (STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 pacijenata muškog pola raspoređeno je u sledeće terapijske grupe:

- Standardna nega + docetaksel 75 mg/m², primenjuje se svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa
- Samo standardna nege.

Režim docetaksela je primenjivan u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom od 5 mg dva puta dnevno u kontinuitetu.

Među 1776 randomizovanih pacijenata, 1086 (61%) imalo je metastatsku bolest, 362 su randomizovana da prime docetaksel u kombinaciji sa standardnom negom, dok je 724 primalo samo standardnu negu.

Kod ovih pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate, medijana ukupnog preživljavanja bila je značajno duža u grupama koje su primale docetaksel u odnosu na grupu lečenu samo standardnom negom, sa medijanom preživljavanja 19 meseci duže uz dodatak docetaksela standardnoj nezi (HR = 0,76, 95% CI= 0,62-0,92, p=0,005).

Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate u grupi koja je primala docetaksel u poređenju sa kontrolnom grupom sažeti su u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom i standardne nege u lečenju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate osetljivim na hormone (STAMPEDE)

Parametar praćenja	Docetaksel + standardna nega	Samo standardna nega
Broj pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate	362	724
Medijana preživljavanja (meseci) 95% CI	62 51-73	43 40-48
Prilagođeni <i>hazard ratio</i> 95% CI p-vrednost ^a		0,76 (0,62-0,92) 0,005
Preživljavanje bez neuspeha ^b Medijana (meseci) 95% CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Prilagođeni <i>hazard ratio</i> 95% CI p-vrednost ^a		0,66 (0,57-0,76) < 0,001

^a p-vrednost izračunata iz testa *hazard ratio* i prilagođena za sve faktore stratifikacije (osim centralne i planirane hormonske terapije) i stratifikovana po probnom periodu

^b Preživljavanje bez greške: vreme od randomizacije do prvog dokaza o najmanje jednom od: biohemijskog neuspeha (definisano kao porast PSA od 50% iznad najniže vrednosti unutar 24 nedelje i iznad 4 nanograma/mL i potvrđen ponovnim testiranjem ili terapijom); progresija lokalno, u limfnim čvorovima ili u udaljenim metastazama; događaj u vezi sa skeletom; ili smrt od karcinoma prostate.

CHAARTED studija

Bezbednost i efikasnost docetaksela primenjenog na početku terapije deprivacije androgena (ADT) kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate osetljivim na hormone procenjene su u randomizovanoj multicentričnoj studiji faze III (CHAARTED). Ukupno 790 muških pacijenata raspoređeno je u 2 grupe lečenja.:

- ADT + docetaksel 75 mg/m² primljen na početku ADT, primenjen svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa

- Samo ADT.

Medijana ukupnog preživljavanja bila je značajno duža u grupi koja je lečena docetakselom nego u grupi koja je primala samo ADT, sa medijanom ukupnog preživljavanja od 13,6 meseci duže uz dodatak docetaksela ADT-u (*Hazard ratio* (HR) = 0,61, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Rezultati efikasnosti ili odnos grupe koja je primila docetaksel u odnosu na kontrolnu grupu su sažeti u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela i ADT u lečenju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate osetljivim na hormone (CHAARTED)

Parametar praćenja	Docetaksel +ADT	ADT sama
Broj pacijenata	397	393
Medijana ukupnog preživljavanja (meseci)		
Svi pacijenti	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Prilagođeni <i>hazard ratio</i>	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-vrednost ^a	0,0003	--
Preživljavanje bez napretka		
Medijana (meseci)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Prilagođeni <i>hazard ratio</i>	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-vrednost*	P<0,0001	--
PSA odgovor** na 6 meseci — N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrednost ^{a*}	<0,0001	--
PSA odgovor** na 12 meseci — N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrednost ^{a*}	<0,0001	--
Vreme za karcinom prostate rezistentan na kastraciju ^b		
Medijana (meseci)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Prilagođeni <i>hazard ratio</i>	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-vrednost ^{a*}	<0,0001	--
Vreme do kliničke progresije ^c		
Medijana (meseci)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Prilagođeni <i>hazard ratio</i>	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-vrednost ^{a*}	<0,0001	--

^a Promenljive vremena do događaja: Stratifikovani log-rank test.

Promenljive stope odgovora: *Fisher*-ov egzaktan test.

* p-vrednost u opisne svrhe.

** PSA odgovor: odgovor antigena specifičnog za prostatu: nivo PSA <0,2 nanogram/mL meren za dva uzastopna merenja u razmaku od najmanje 4 nedelje.

^b Vreme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju = vreme od randomizacije do progresije PSA ili kliničke progresije (tj. povećanje simptomatskih metastaza u kostima, progresija prema kriterijumima za

procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST) ili kliničko pogoršanje zbog karcinoma po mišljenju istraživača), šta god se prvo dogodilo.

^c Vreme do kliničke progresije = vreme od randomizacije do kliničke progresije (tj. pojačani simptomi metastaza kostiju; progresija prema RECIST-u; ili kliničko pogoršanje usled karcinoma prema mišljenju istraživača).

Adenokarcinom želuca

Multicentrična, otvorena, randomizovana klinička studija je sprovedena sa ciljem da se proceni bezbednost i efikasnost docetaksela u lečenju pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagijalne spojnice, koji prethodno nisu primali hemioterapiju za metastatsku bolest. Ukupno 445 pacijenata sa KPS > 70 lečeno je ili docetakselom (T) (75 mg/m² prvog dana) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m² prvog dana) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m² dnevno tokom 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m² prvog dana) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m² dnevno tokom 5 dana). Dužina terapijskog ciklusa bila je 3 nedelje za TCF grupu, a 4 nedelje za grupu na CF režimu. Medijana broja ciklusa primenjenih po pacijentu bila je 6 (opseg 1-16) u grupi na TCF, odnosno 4 (opseg 1-12) u grupi na CF terapijskom režimu. Primarni parametar praćenja studije bio je vreme do progresije bolesti (engl. *Time to progression*, TTP). U TCF grupi smanjenje rizika za progresiju bilo je 32,1% i bilo je udruženo sa značajno dužim TTP (p= 0,0004). Ukupno preživljavanje je bilo značajno duže (p = 0,0201) u korist grupe na TCF, uz smanjenje rizika od smrtnosti od 22,7%. Rezultati efikasnosti sažeti su u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u lečenju pacijenata sa adenokarcinomom želuca

Parametar praćenja	TCF n = 221	CF n = 224
Medijana TTP (meseci) (95% CI) <i>Hazard ratio</i> (95% CI) *p-vrednost	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medijana vremena preživljavanja (meseci) (95% CI) Procena na 2 godine (%) <i>Hazard ratio</i> (95% CI) *p-vrednost	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Ukupna stopa odgovora (CR+PR) (%) p-vrednost	36,7	25,4
	0,0106	
Progresija bolesti kao najbolji ukupan odgovor (%)	16,7	25,9

*Nestratifikovani log-rank test

Analize podgrupa prema uzrastu, polu i rasnoj pripadnosti bile su u korist TCF grupe u odnosu na CF grupu.

Dopunjena analiza preživljavanja, sprovedena nakon medijane vremena praćenja od 41,6 meseci, više nije pokazivala statistički značajnu razliku, iako je ta razlika bila uvek u korist TCF grupe i pokazala je da se korist TCF grupe u poređenju sa CF jasno primećuje između 18. i 30. meseci praćenja.

Uopšteno, kvalitet života (QoL) i rezultati kliničke koristi dosledno su pokazivali poboljšanje u korist TCF grupe. Pacijenti lečeni protokolom TCF imali su 5% duže vreme definitivnog pogoršanja opšteg zdravstvenog stanja prema QLQ-C30 upitniku (p = 0,0121) i duže vreme do definitivnog pogoršanja Karnofski statusa sposobnosti (p = 0,0088) u poređenju sa pacijentima lečenim protokolom CF.

Karcinom glave i vrata

- Indukciona hemioterapija posle koje sledi radioterapija (TAX323)

Bezbednost i efikasnost docetaksela u indukcionoj terapiji pacijenata sa karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata (engl. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN) procenjivana je u multicentričnoj, otvorenoj, randomizovanoj studiji faze III (TAX323). U ovoj studiji, 358 pacijenata sa inoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN, sa SZO statusom performansi 0 ili 1 randomizovano je u jednu od dve terapijske grupe. Pacijenti u docetaksel grupi primali su docetaksel (T) 75 mg/m² praćeno sa cisplatinom (P) 75 mg/m² i 5-fluorouracilom (F) u dozi od 750 mg/m² na dan tokom 5 dana u vidu kontinuirane infuzije. Ovakav režim je primenjivan svake tri nedelje tokom 4 ciklusa, pod uslovom da je tumor dao bar minimalan odgovor na terapiju ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno merene veličine tumora) nakon 2 ciklusa. Na kraju hemioterapije, nakon najmanje 4 nedelje, a najviše 7 nedelja, pacijenti kod kojih nije bilo progresije bolesti, primali su radioterapiju (RT) tokom 7 nedelja, a u skladu sa smernicama ustanove u kojoj su lećeni (TPF/RT). Pacijenti u poredbenoj grupi primali su cisplatin (P) 100 mg/m², pa 5-fluorouracil (F) u dozi od 1000 mg/m² na dan tokom 5 dana. Ovaj režim je primenjivan svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, pod uslovom da je tumor dao bar minimalan odgovor na terapiju ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno merene veličine tumora) nakon 2 ciklusa. Na kraju hemioterapije, nakon najmanje 4 nedelje, a najviše 7 nedelja, pacijenti kod kojih nije bilo progresije bolesti, primali su radioterapiju (RT) tokom 7 nedelja, a u skladu sa smernicama ustanove u kojoj su lećeni (PF/RT). Radioterapija zahvaćene regije sprovedena je ili konvencionalnim frakcionisanjem (1,8 Gy – 2,0 Gy jednom dnevno, tokom 5 dana u nedelji do ukupne doze od 66 do 70 Gy) ili ubrzanom/hiperfrakcionisanom radioterapijom (dva puta dnevno sa minimalnim razmakom između frakcija od 6 sati, tokom 5 dana u nedelji). Ukupna preporučena doza zraćenja bila je 70 Gy za ubrzani režim i 74 Gy za hiperfrakcionisani režim. Hirurška resekcija bila je dozvoljena posle hemioterapije, pre ili nakon radioterapije. Pacijenti u TPF grupi primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom u dozi od 500 mg oralno, dva puta dnevno u periodu od 10 dana, počev od 5. dana svakog ciklusa, ili ekvivalentnu profilaksu. Primarni parametar praćenja u ovoj studiji, preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), bilo je značajno duže u TPF grupi, nego u PF grupi, $p = 0,0042$ (medijana PFS: 11,4 prema 8,3 meseca), uz ukupnu medijanu vremena praćenja od 33,7 meseci. Ukupna medijana vremena preživljavanja je, takođe, bila značajno duža u TPF grupi, nego u PF grupi (medijana OS: 18,6 prema 14,5 meseci), uz 28% smanjenje rizika od smrtnosti, $p = 0,0128$. Rezultati efikasnosti prikazani su u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u indukcionoj terapiji pacijenata sa inoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-Treat analiza)

Parametar praćenja	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medijana preživljavanja bez progresije (meseci) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Prilagođeni <i>hazard ratio</i> (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-vrednost	0,0042	
Medijana preživljavanja (meseci) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-vrednost	0,0128	
Najbolji ukupni odgovor na hemioterapiju (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-vrednost	0,006	

Parametar praćenja	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Najbolji ukupni odgovor na ispitivanu terapiju [hemioterapija +/- radioterapija] (%) (95% CI) ***p-vrednost	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medijana trajanja odgovora na hemioterapiju ± radioterapija (meseći) (95% CI) Hazard ratio (95% CI) **p-vrednost	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Hazard ratio manji od 1 daje prednost režimu docetaksel + cisplatin + 5-FU

*Model po Cox-u (prilagođavanje prema primarnoj lokalizaciji tumora, klinički stadijum T i N i PSWHO)

**Log-rank test

*** Hi-kvadrat (engl. *Chi-square*) test

Parametri kvaliteta života

Pacijenti lečeni sa TPF imali su značajno manje pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja nego pacijenti koji su lečeni sa PF (p = 0,01, na osnovu korišćene EORTC QLQ-C30 skale).

Parametri kliničke koristi

Skala statusa performansi, za podskale za glavu i vrat (PSS-HN), osmišljene za potrebe merenja razumljivosti govora, sposobnosti uzimanja hrane na javnom mestu i normalnog načina ishrane, pokazale su značajnu prednost u korist grupe koja je lečena sa TPF u poređenju sa PF.

Medijana vremena do prvog pogoršanja statusa performanse prema SZO bila je značajno duža u TPF grupi nego u PF grupi. Rezultat intenziteta bola se poboljšao u toku terapije u obe grupe, što ukazuje na odgovarajuću kontrolu bola.

- Indukciona hemioterapija posle koje sledi hemioradioterapija (TAX324)

Bezbednost i efikasnost docetaksela u indukcionoj terapiji pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata (SCCHN) procenjivana je u randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj studiji faze III (TAX324). U ovoj studiji, 501 pacijent sa lokalno uznapredovalim SCCHN, sa statusom performanse po SZO 0 ili 1, randomizovan je u jednu od dve terapijske grupe. Populacija uključena u studiju obuhvatala je pacijente sa tehnički neresektabilnom bolešću, pacijente sa malom verovatnoćom za uspešan hirurški zahvat i pacijente kod kojih je cilj bio očuvanje organa. Procena efikasnosti i bezbednosti imala je kao jedini parametar praćenja preživljavanje, dok uspeh očuvanja organa nije formalno procenjivana. Pacijenti u grupi na docetakselu primali su prvog dana docetaksel (T) 75 mg/m² putem intravenske infuzije, praćeno cisplatinom (P) 100 mg/m² putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta do 3 sata, a nakon toga kontinuiranu intravensku infuziju 5-fluorouracila (F) u dozi od 1000 mg/m²/dan od dana 1 do dana 4. Ovaj ciklus se ponavljao na svake tri nedelje tokom 3 ciklusa. Svi pacijenti kod kojih nije bilo progresije bolesti primali su nakon toga hemioradioterapiju (CRT) prema protokolu (TPF/CRT). Pacijenti u poredbenoj grupi primali su tokom prvog dana cisplatin (P) 100 mg/m² putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta do 3 sata, a nakon toga kontinuiranu intravensku infuziju 5-fluorouracila (F) u dozi od 1000 mg/m²/dan od dana 1 do dana 5. Ovaj ciklus se ponavljao na svake 3 nedelje tokom 3 ciklusa. Svi pacijenti kod kojih nije bilo progresije bolesti primali su nakon toga hemioradioterapiju (CRT) prema protokolu (PF/CRT).

Pacijenti u obe terapijske grupe su nakon indukciono hemioterapije primali hemioradioterapiju tokom 7 nedelja i to sa intervalom od najmanje 3 nedelje, a ne kasnije od 8 nedelja posle početka poslednjeg ciklusa (22 do 56 dana od poslednjeg ciklusa). Tokom radioterapije, karboplatin (PIK 1,5) primenjivan je jednom

nedeljno, putem jednosatne intravenske infuzije, do najviše 7 doza. Zračenje se vršilo putem megavoltažne jedinice frakcionisanjem jednom dnevno (2 Gy dnevno, 5 dana u nedelji, tokom 7 nedelja, do ukupne doze od 70-72 Gy). Hirurška intervencija na primarnom mestu nastanka bolesti i/ili na vratu dolazila je u razmatranje u bilo koje vreme nakon završene CRT. Svi pacijenti u grupi koja je sadržala docetaksel profilaktički su dobijali antibiotik. Primarni parametar praćenja efikasnosti u ovoj studiji, ukupno preživljavanje (OS), bilo je značajno duže (log-rank test, $p = 0,0058$) u režimu koji je sadržao docetaksel u poređenju sa PF (medijana OS: 70,6 u odnosu na 30,1 meseci), sa smanjenjem rizika od mortaliteta od 30% u poređenju sa PF (*hazard ratio* (HR) = 0,70, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,54-0,90) uz ukupnu medijanu vremena praćenja od 41,9 meseci. Sekundarni parametri praćenja, preživljavanje bez progresije bolesti - PFS, pokazuje 29% smanjenje rizika za progresiju bolesti ili smrtni ishod i 22-mesečno povećanje u medijani PFS (35,5 meseci za TPF i 13,1 mesec za PF). Ovo je takođe statistički značajno sa HR od 0,71; 95% CI 0,56- 0,90; log-rank test $p = 0,004$. Rezultati ispitivanja efikasnosti predstavljeni su u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u indukcionoj terapiji pacijenata sa lokalizovano uznapredovalim SCCHN (Intent-to-treat analiza)

Parametar praćenja	Docetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medijana ukupnog preživljavanja (meseci) (95% CI) <i>Hazard ratio:</i> (95% CI) *p-vrednost	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medijana PFS (meseci) (95% CI) <i>Hazard ratio:</i> (95% CI) **p-vrednost	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56; 0,90) 0,004	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na hemioterapiju (%) (95% CI) ***p-vrednost	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najbolji ukupni odgovor (CR + PR) na ispitivanu terapiju [hemioterapija +/- hemioradioterapija] (%) (95% CI) ***p-vrednost	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio manji od 1 daje prednost režimu docetaksel + cisplatin + fluorouracil

*neprilagođeni log-rank test

**neprilagođeni log-rank test, nije prilagođen za višestruka poređenja

***Hi-kvadrat test, nije prilagođen za višestruka poređenja

NA-Nije primenjivo

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetika docetaksela procenjena je kod pacijenata sa karcinomom nakon primene doza od 20 do 115 mg/m² u studijama faze I. Kinetički profil docetaksela ne zavisi od doze i u skladu je sa troprostornim

farmakokinetičkim modelom, pri čemu je poluvreme faze α 4 minuta, faze β 36 minuta i faze γ 11,1 sat. Kasna faza je, delom, posledica relativno sporog efluksa docetaksela iz perifernog prostora.

Distribucija:

Nakon primene doze od 100 mg/m² date putem jednosatne infuzije, dostignute su srednje maksimalne vrednosti u plazmi od 3,7 mikrogram/mL, sa odgovarajućim PIK od 4,6 h.mikrogram/mL. Srednja vrednost za ukupni telesni klirens i volumen distribucije u stanju ravnoteže bila je 21 L/h/ m², odnosno 113 L. Interindividualno variranje ukupnog telesnog klirensa bilo je oko 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za protein plazme.

Eliminacija

Kod tri pacijenta sa karcinomom sprovedena je studija sa ¹⁴C-docetakselom. Docetaksel se, posle oksidativnog metabolizma terc-butilestarske grupe posredstvom citohroma P450, izlučivao i urinom i fecesom, i to u periodu od 7 dana; s tim što se urinom izlučivalo oko 6%, a fecesom oko 75% radioaktivno obeleženog leka. Približno 80% radioaktivnosti eliminisane fecesom izluči se u prvih 48 sati, u obliku glavnog neaktivnog metabolita i 3 manja neaktivna metabolita, dok je udeo leka izlučenog u nepromenjenom obliku veoma mali.

Posebne populacije

Uzrast i pol

Populaciona farmakokinetička analiza sa docetakselom sprovedena je kod 577 pacijenata. Farmakokinetički parametri procenjeni pomoću modela bili su veoma slični parametrima procenjenim tokom studija faze I. Uzrast ili pol pacijenata ne utiču na farmakokinetiku docetaksela.

Oštećenje funkcije jetre

Kod malog broja pacijenata (n = 23), sa kliničkim biohemijskim rezultatima koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre blagog do umerenog intenziteta (AST, ALT \geq 1,5 puta od gornje granice normale, praćena vrednostima alkalne fosfataze \geq 2,5 puta od gornje granice normale), ukupni klirens bio je smanjen u proseku za 27% (videti odeljak 4.2).

Retencija tečnosti

Klirens docetaksela nije bio izmenjen kod pacijenata sa blagim do umerenim zadržavanjem tečnosti i nema dostupnih podataka o pacijentima koji su imali izraženo zadržavanje tečnosti.

Kombinovana terapija

Doksorubicin

Primenjen u kombinaciji sa doksorubicinom, docetaksel ne utiče na klirens doksorubicina, kao ni na koncentracije doksorubicinola (metabolita doksorubicina) u plazmi. Istovremena primena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida nema uticaja na farmakokinetiku ovih lekova pojedinačno.

Kapecitabin

Studija faze I za procenu uticaja kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela, i obrnuto, pokazala je da kapecitabin nema uticaja na farmakokinetiku docetaksela (C_{max} i PIK), kao ni docetaksel na farmakokinetiku značajnog metabolita kapecitabina, 5'-DFUR.

Cisplatin

Klirens docetaksela primenjenog u kombinaciji sa cisplatinom, bio je sličan klirensu leka primenjenog u monoterapiji. Isto tako, farmakokinetički profil cisplatina, primenjenog odmah posle infuzije docetaksela, sličan je onom uočenom kod samog cisplatina.

Cisplatin i 5-fluorouracil

Kombinovana primena docetaksela, cisplatina i 5-fluorouracila kod 12 pacijenata sa solidnim tumorima, nije uticala na farmakokinetiku pojedinačnih lekova iz ove kombinacije.

Prednizon i deksametazon

Uticao prednizona na farmakokinetiku docetaksela, primenjenog uz standardnu premedikaciju deksametazonom, ispitivan je kod 42 pacijenta.

Prednizon

Nije primećen uticaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal docetaksela nije ispitivan.

Pokazano je da je docetaksel mutagen u *in vitro* mikronukleusnim testovima i hromozomskom aberacijskom testu na ćelijama CHO-K1 *in vivo*, kao i mikronukleusnom testu na miševima *in vivo*. Međutim, u Ames-ov testu, kao ni u CHO/HGPRI analizi genske mutacije, lek nije pokazao mutagenu aktivnost. Ovi rezultati su u saglasnosti sa farmakološkom aktivnošću docetaksela.

U ispitivanjima na kunićima i pacovima, docetaksel je ispoljio embriotoksičnost i fetotoksičnost. Neželjena dejstva na testisima zabeležena u studijama toksičnosti kod glodara, pokazuju da docetaksel može umanjiti plodnost kod muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 80, prečišćeni

Etanol, bezvodni

Limunska kiselina (za podešavanje pH vrednosti)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

2 godine.

Nakon otvaranja bočice

Bočica leka je namenjena za jednokratnu upotrebu i treba je upotrebiti odmah nakon otvaranja. Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja u infuzionu kesu

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaživanje mora da se izvrši u kontrolisanim i aseptičnim uslovima, a lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Nakon dodavanja koncentrata u infuzionu kesu, kako je preporučeno, docetaksel rastvor za infuziju je stabilan 6 sati ako se čuva na temperaturi do 25 °C. Rastvor za infuziju treba upotrebiti u roku od 6 sati (uključujući i sat vremena potrebnih za intravensku primenu rastvora).

Dodatno, fizička i hemijska stabilnost infuzionog rastvora tokom upotrebe pripremljenog kako je preporučeno, potvrđena je u infuzionim kesama koje ne sadrže PVC do 48 sati kada se čuvaju na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja razblaženog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 6 mL, sa flurotec gumenim čepom i aluminijumskim *flip-off* poklopcem zelene boje, koja sadrži 1 mL koncentrata.

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

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

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla tip I, zapremine 6 mL, sa flurotec gumenim čepom i aluminijumskim *flip-off* poklopcem plave boje, koja sadrži 4 mL koncentrata.

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

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

Lek Docetaxel Kabi je antineoplastik i, kao i sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, treba biti oprezan prilikom rukovanja i pripremanja rastvora. Preporučuje se upotreba rukavica.

Ako koncentrat Docetaxel Kabi ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa kožom, odmah temeljno operite to mesto sapunom i vodom. Ako koncentrat Docetaxel Kabi ili rastvor za infuziju dođu u kontakt sa sluzokožom, odmah temeljno operite to mesto vodom.

Priprema za intravensku primenu

Priprema rastvora za infuziju

NEMOJTE koristiti druge lekove sa istom aktivnom supstancom - docetakselom koji se sastoje od 2 bočice (koncentrat i rastvarač) sa ovim lekom (lek Docetaxel Kabi, 20 mg/mL, Docetaxel Kabi, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju, koji sadrži samo 1 bočicu).

Lek Docetaxel Kabi 20 mg/mL, Docetaxel Kabi 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju NE zahteva prethodno razblaživanje rastvaračem i spreman je da se odmah doda u rastvor za infuziju.

Jedna bočica je namenjena za jednokratnu upotrebu i treba je upotrebiti odmah.

Ako se bočice čuvaju u frižideru, izvadite potreban broj kutija leka Docetaxel Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, da pre primene stoje 5 minuta na temperaturi do 25 °C. Može biti potrebno više od jedne bočice leka Docetaxel Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju da bi se dobila doza koja je potrebna za pacijenta. U aseptičkim uslovima izvucite potrebnu količinu leka Docetaxel Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju pomoću kalibrisanog šprica.

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

Potrebna zapremina leka Docetaxel Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju mora se ubrizgati putem jedne injekcije (iz jednog puta) u kesu za infuziju ili bocu od 250 mL koja sadrži ili 5% rastvor glukoze ili rastvor za infuziju natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%).

Ako je potrebna doza docetaksela veća od 190 mg, koristite veći volumen infuzionog sredstva tako da koncentracija docetaksela ne prelazi 0,74 mg/mL.

Promešajte infuzionu kesu ili bocu ručno, pomoću pokreta ljuľjanja.

Rastvor u infuzionoj kesi mora da se iskoristi u roku od 6 sati uz čuvanje na temperaturi do 25 °C, uključujući i jedan sat intravenske primene infuzije pacijentu.

Kao i sve lekove za parenteralnu primenu, rastvor za infuziju leka Docetaxel Kabi treba vizuelno pregledati pre primene, a rastvor koji sadrži talog treba baciti.

Infuzioni rastvor docetaksela je prezasićen i zbog toga vremenom može doći do kristalizacije. Ako se pojave kristali, rastvor se više ne sme koristiti i mora se baciti.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 88 b, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Docetaxel Kabi, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-04471-20-003

Docetaxel Kabi, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju: 515-01-04472-20-003

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

03.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.