

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Docetaxel Corapharm, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju  
Docetaxel Corapharm, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju  
Docetaxel Corapharm, 160 mg/8 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: docetaksel

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg docetaksela (bezvodnog).

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

Jedna bočica sa 1 mL leka Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 20 mg docetaksela.

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

Jedna bočica sa 4 mL leka Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 80 mg docetaksela.

Docetaxel Corapharm, 160 mg/8 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 8 mL leka Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 160 mg docetaksela.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

Jedna bočica sa 1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 326 mg etanola, bezvodnog.

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

Jedna bočica sa 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 1,304 g etanola, bezvodnog.

Docetaxel Corapharm, 160 mg/8 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 8 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 2,608 g etanola, bezvodnog.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Žut do bledožut rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

### Karcinom dojke

Lek Docetaxel Corapharm 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 Corapharm 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 Corapharm kao monoterapija indikovano je za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke posle neuspeha citotoksične terapije. Prethodna hemioterapija morala je uključivati antraciklin ili alkilujućeg lek.

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

Lek Docetaxel Corapharm u kombinaciji sa kapecitabinom, indikovano je za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke posle neuspeha citotoksične hemioterapije. Prethodna terapija je morala uključivati antraciklin.

### Nemikrocelularni karcinom pluća

Lek Docetaxel Corapharm je indikovano za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća posle neuspeha prethodne hemioterapije.

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

### Karcinom prostate

Lek Docetaxel Corapharm u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom je indikovano u terapiji pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate koji ne reaguje na hormonsku terapiju.

Lek Docetaxel Corapharm u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) prednizona ili prednizolona ili bez njih, indikovano je za terapiju pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate osetljivim na hormone.

### Adenokarcinom želuca

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

#### Karcinom glave i vrata

Lek Docetaxel Corapharm u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom je indikovano 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 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 karcinome glave i vrata, premedikacija se sastoji od oralne primene kortikosteroida, kao što je deksametazon u dozi od 16 mg dnevno (npr. 8 mg dva puta dnevno) tokom 3 dana, počevši 1 dan pre primene docetaksela, osim ukoliko nije kontraindikovano (videti odeljak 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 jedan 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 jedan sat pre infuzije docetaksela (videti odeljak 4.4).

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

Docetaxel se primenjuje u obliku jednosatne infuzija 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<sup>2</sup>, primenjena 1 sat posle doksorubicina u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup>, na svake 3 nedelje, tokom 6 ciklusa (TAC protokol) (videti takođe i Prilagođavanje doze u toku terapije).

Za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, preporučena doza docetaksela je 100 mg/m<sup>2</sup> kao monoterapija. Kao prva linija terapije, docetaxel se daje u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa doksorubicinom (50 mg/m<sup>2</sup>).

U kombinaciji sa trastuzumabom, preporučena doza docetaksela je 100 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> na svake tri nedelje, uz kapecitabin u dozi 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 docetaksel u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup>, nakon čega odmah sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> primenjen tokom 30-60 minuta. Za terapiju posle neuspele prethodne hemioterapije na bazi platine, preporučena doza je 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela kao monoterapija.

### Karcinom prostate

#### *Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju*

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednizon ili prednizolon se kontinuirano primenjuju u dozi od 5 mg oralno dva puta na dan (videti odeljak 5.1).

#### *Metastatski karcinom prostate osetljiv na hormone*

Preporučena doza docetaksela je 75 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, u obliku jednosatne infuzije, nakon čega sledi cisplatin u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup>, kao infuzija u trajanju od 1 do 3 sata (oba leka se daju samo prvog dana), a potom se tokom 5 dana, po završetku infuzije cisplatina, daje 5-fluorouracil u dozi od 750 mg/m<sup>2</sup> na dan u obliku 24-satne kontinuirane infuzije. Terapija se ponavlja na svake tri nedelje. Pre primene cisplatina pacijentu se mora dati premedikacija antiemeticima i obezbediti odgovarajuća hidratacija. Za smanjenje rizika od hematološke toksičnosti profilaktički treba davati G-CSF (videti takođe i Prilagođavanje doze u toku terapije).

### Karcinom glave i vrata

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

- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi radioterapija (TAX 323)  
Za indukcionu terapiju inoperabilnog lokalno uznapredovalog karcinoma skvamoznih ćelija glave i vrata (engl. *squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN), preporučena doza docetaksela iznosi 75 mg/m<sup>2</sup>, kao jednosatna infuzija, posle koje sledi cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> kao jednosatna infuzija tokom prvog dana, nakon čega sledi terapija 5-fluorouracil u kontinuiranoj infuziji u dozi od 750 mg/m<sup>2</sup> na dan, tokom 5 dana. Ovakav režim se primenjuje svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa. Posle hemioterapije pacijenti treba da primaju radioterapiju.
- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi hemioradioterapija (TAX 324)  
Za indukcionu terapiju kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, sa malom verovatnoćom za uspešan hirurški zahvat i sa ciljem očuvanja organa) karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata (SCCHN), preporučena doza docetaksela je 75 mg/m<sup>2</sup> primenjena kao jednosatna intravenska infuzija prvog dana, nakon koje sledi infuzija cisplatina u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> na dan. Ovakav režim se primenjuje na svake tri nedelje, u 3 ciklusa. Nakon hemioterapije, pacijenti treba da prime hemioradioterapiju.

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

## Prilagođavanje doze u toku terapije

### Opšte preporuke

Docetaksel treba primeniti ako je broj neutrofila  $\geq 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup>.

Kod pacijenata kod kojih se u toku terapije docetakselom javila febrilna neutropenija, koji imaju broj neutrofila  $< 500$  ćelija/mm<sup>3</sup> u trajanju duže od nedelju dana, kod kojih se razvijaju teške ili kumulativne kožne reakcije ili teška periferna neuropatija, doza docetaksela se mora smanjiti sa 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> i/ili sa 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ukoliko se kod pacijenata navedene neželjene reakcije javljaju i pri primeni doze od 60 mg/m<sup>2</sup>, terapija se mora prekinuti.

### Adjuvantna terapija kod karcinoma dojke

Kod pacijentkinja koje su u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke primale docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC), treba razmotriti uvođenje primarne G-CSF profilakse. Kod pacijentkinja kod kojih se javila febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sledećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m<sup>2</sup> (videti odeljke 4.4 i 4.8). Kod pacijentkinja kod kojih se javi stomatitis stepena 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m<sup>2</sup>.

### U kombinaciji sa cisplatinom

Pacijentima koji su inicijalno primali docetaksel u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa cisplatinom i kod kojih je u prethodnom ciklusu najmanji broj (nadir) trombocita bio  $< 25000$  ćelija/mm<sup>3</sup> ili pacijentima kod kojih se javi febrilna neutropenija ili pacijentima sa ozbiljnim nehematološkim toksičnostima, dozu docetaksela za naredne cikluse treba smanjiti na 65 mg/m<sup>2</sup>. Za prilagođavanje doze cisplatina, videti odgovarajući Sažetak 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 ciklusa terapije docetaksel/kapecitabin, primenu terapije treba odložiti dok se pokazatelji toksičnosti ne povuku do stepena 0-1, a posle toga nastaviti sa 100% originalne doze.
- Kod pacijenata kod kojih se drugi put javi toksičnost 2. stepena ili se prvi put javi toksičnost 3. stepena u bilo kom periodu tokom terapijskog ciklusa, terapiju treba odložiti do povlačenja pokazatelja do stepena toksičnosti 0-1, a potom nastaviti terapiju dozom od 55 mg/m<sup>2</sup> docetaksela.
- U slučaju svih narednih pojava toksičnosti ili pojave toksičnosti 4. stepena, primena docetaksela se mora prekinuti.

Za izmene 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 infekcije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ako se naknadno jave epizode komplikovane neutropenije, dozu docetaksela treba smanjiti sa 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. U slučaju trombocitopenije 4. stepena, dozu docetaksela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacijenti ne smeju primati naredne cikluse docetaksela, sve dok broj neutrofila ne dostigne nivo  $> 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita ne bude  $> 100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>.

Ukoliko se navedeni toksični efekti ne povuku, terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

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

<b>Toksičnost</b>	<b>Prilagođavanje doze</b>
Dijareja 3. stepena	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%.

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

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

U pivotalnim SCCHN studijama, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 šest puta u odnosu na ULN, ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne bi trebalo primenjivati osim ako to nije striktno indikovano.

U pivotalnoj kliničkoj studiji primena 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, povezani sa vrednostima alkalne fosfataze > 2,5 x ULN i bilirubinom > 1 x ULN; Za ove pacijente ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne bi trebalo primenjivati osim ako nije striktno indikovano. Nema dostupnih podataka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre o primeni docetaksela u kombinaciji u drugim indikacijama.

##### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost 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 upotrebu leka kod starijih osoba.

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

#### Način primene

Za uputstvo 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/mm<sup>3</sup>.

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**

Za karcinome dojke i nemikrocelularne karcinome pluća, premedikacija se sastoji od oralnog kortikosteroida kao što je deksametazon u dozi od 16 mg dnevno (npr. 8 mg dva puta dnevno) tokom 3 dana, sa početkom primene 1 dan pre primene docetaksela, osim ako nije kontraindikovano, što može da smanji učestalost i intenzitet retencije tečnosti, kao i težinu reakcija preosetljivosti. Za karcinom 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

Najčešća neželjena reakcija na docetaksel je neutropenija. Najmanji broj (nadir) neutrofila pojavio se sa medijanom od 7 dana, ali taj interval može biti i kraći kod pacijenata koji su prethodno primali intenzivnu terapiju. Kod svih pacijenata koji primaju docetaksel neophodna je učestala kontrola kompletne krvne slike. Pacijenti mogu ponovo da primaju docetaksel tek kad se broj neutrofila vrati na vrednost  $\geq 1500$  ćelija/mm<sup>3</sup> (videti odeljak 4.2).

U slučaju teške neutropenije ( $< 500$  ćelija/mm<sup>3</sup> u trajanju od sedam dana ili duže) za vreme terapije docetakselom, preporučuje se smanjenje doze u sledećim ciklusima lečenja ili primena odgovarajućih simptomatskih mera (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javljale su se sa manjom učestalošću kada su pacijenti profilaktički primali G-CSF. Pacijenti koji se leče sa TCF moraju profilaktički primiti G-CSF da bi se smanjio rizik od komplikovane neutropenije (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Pacijenti koji primaju TCF moraju biti pod stalnim nadzorom (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija ređe su se pojavljivale ako su pacijenti dobijali primarnu G-CSF profilaksu. Primarnu G-CSF profilaksu treba razmotriti kod pacijenata koji se leče TAC adjuvantnom terapijom za karcinom dojke kako bi se smanjio rizik od komplikovane neutropenije (febrilne neutropenije, produžene neutropenije ili neutropenijske infekcije). Pacijenti koji primaju TAC moraju biti pod stalnim nadzorom (videti odeljke 4.2 i 4.8).

##### Gastrointestinalne reakcije

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa neutropenijom, posebno kod onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se u većini slučajeva javio u toku prvog ili drugog ciklusa režima koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prvog dana kada se pojavi. 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 nadgledanje pacijenata zbog reakcija preosetljivosti, posebno tokom prve i druge infuzije. Reakcije preosetljivosti se mogu javiti unutar prvih nekoliko minuta od početka infuzije docetaksela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za terapiju hipotenzije i bronhospazma. Ukoliko se jave reakcije preosetljivosti u obliku blagih simptoma kao što su naleti crvenila praćeni osećajem vrućine ili lokalne kožne reakcije, to ne zahteva prekid terapije. Međutim, teške reakcije, kao što su teška hipotenzija, bronhospazam ili generalizovani osip/eritem, zahtevaju trenutni prekid primene docetaksela i odgovarajuću terapiju. Pacijentima kod kojih su se razvile teške reakcije preosetljivosti docetaksel se ne sme ponovo davati. Pacijenti koji su ranije doživeli reakciju preosetljivosti na paklitaksel mogu biti izloženi riziku da razviju reakciju preosetljivosti na docetaksel, uključujući i težu reakciju preosetljivosti. Ove pacijente treba pažljivo pratiti tokom započinjanja terapije docetakselom.

## Reakcije na koži

Primećen je lokalizovani eritem na ekstremitetima (na dlanovima i tabanima) sa edemom, praćen 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).

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs) kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljene su pri terapiji docetakselom. 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, poput pleuralnog i perikardijalnog izliva i ascitesa treba pažljivo pratiti.

## Respiratorni poremećaji

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

Ako se pojave novi ili se pogoršaju postojeći respiratorni simptomi, pacijente treba pažljivo pratiti, odmah uputiti na analize i adekvatno lečiti. Preporučuje se prekid terapije docetakselom do postavljanja dijagnoze. Rana primena suportivnih mera može pomoći u poboljšanju stanja pacijenta. Treba pažljivo proceniti korist od nastavka terapije docetakselom.

## Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata koji su primali docetaksel u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> kao jedinu terapiju i koji su imali vrednosti transaminaza (ALT i/ili AST) u serumu više od 1,5 puta u odnosu na ULN, a istovremeno vrednosti alkalne fosfataze u serumu više od 2,5 puta veće od ULN, postoji veći rizik za razvoj teških neželjenih reakcija, kao što su smrt usled toksičnosti, uključujući sepsu i potencijalno gastrointestinalno krvarenje koje može biti sa smrtnim ishodom, febrilnu neutropeniju, infekcije, trombocitopeniju, stomatitis i asteniju. Zbog toga, kod pacijenata sa povećanim vrednostima testova funkcije jetre, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m<sup>2</sup>, a testove funkcije jetre treba uraditi na početku terapije, kao i pre svakog ciklusa (videti odeljak 4.2).



Za pacijente sa vrednostima bilirubina u serumu > ULN i/ili ALT i AST > od 3,5 puta povećanim u odnosu na ULN, i istovremeno sa vrednostima alkalne fosfataze u serumu > 6 puta u odnosu na ULN, nema preporuka za smanjenje doze, a docetaksel se ne sme primenjivati, osim ako nije striktno indikovano. Iz pivotalne kliničke studije kombinacije sa cisplatinom i 5-fluorouracilom u terapiji pacijenata sa adenokarcinomom želuca, isključeni su pacijenti sa ALT i/ili AST vrednostima > 1,5 x ULN, uz alkalnu fosfatazu > 2,5 x ULN i bilirubin > 1 x ULN. Za ove pacijente ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne treba primenjivati osim ako nije striktno indikovano. Nema dostupnih podataka o primeni docetaksela u kombinaciji sa drugim lekovima kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre u ostalim indikacijama.

#### 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 smanjivanje doze (videti odeljak 4.2).

#### Kardiotoksičnost

Kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom uočena je srčana insuficijencija, a posebno nakon hemioterapije koja je sadržavala antracikline (doksorubicin ili epirubicin). Ova pojava može biti umerenog do teškog intenziteta, a bila je udružena i sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

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

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

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

#### Poremećaji oka

Kod pacijenata lečenih docetakselom prijavljen je cistoidni makularni edem (engl. *cystoid macular oedema*, CMO). Pacijentima sa oštećenom funkcijom vida treba odmah uraditi kompletan oftalmološki pregled. U slučaju da se dijagnostikuje cistoidni makularni edem, potrebno je prekinuti primenu docetaksela i uvesti odgovarajuću terapiju (videti odeljak 4.8).

#### Drugi primarni maligniteti

Drugi primarni maligniteti su prijavljeni kada se docetaksel davao 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 *ne-Hodgkin-ov* limfom) mogu da se pojave nekoliko meseci ili godina nakon terapije docetakselom. Pacijente treba pratiti zbog pojave drugih primarnih maligniteta (videti odeljak 4.8).

#### Sindrom lize tumora

Prijavljen je sindrom lize tumora kod 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 dehidracije i lečenje velikih koncentracija mokraćne kiseline.

### Ostalo

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti mere kontracepcije tokom terapije i 2 meseca nakon prestanka lečenja docetakselom. Muškarci moraju da koriste mere kontracepcije tokom terapije i 4 meseca nakon prestanka lečenja docetakselom (videti odeljak 4.6).

Potrebno je 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 pacijenata 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 neutropenijom ili bez nje, mogu biti rane manifestacije ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti, pa ih treba proceniti i odmah lečiti.

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

U toku terapije i u periodu praćenja nakon terapije, pacijente treba nadgledati zbog simptoma kongestivne srčane insuficijencije. Pokazalo se da kod pacijenata na TAC režimu za nodus pozitivni karcinom dojke, postoji veći rizik od pojave kongestivne srčane insuficijencije u toku prve godine nakon terapije (videti odeljke 4.8 i 5.1).

#### *Pacijenti sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova*

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

### Starije osobe

#### *Upozorenja za primenu u adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke*

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

#### *Upozorenja za primenu kod karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju*

Od 333 pacijenta u studiji lečenja karcinoma prostate (TAX 327), koji su primali docetaksel svake tri 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 lekom bila je za  $\geq 10\%$  veća kod pacijenata starosti 65 godina ili starijih, u poređenju sa mlađim pacijentima.

Incidencija groznice, dijareje, anoreksije i perifernog edema povezanih sa lekom bila je  $\geq 10\%$  veća kod pacijenata od 75 godina ili starijih, u poređenju sa onima koji su imali manje od 65 godina.

#### Upozorenja za primenu kod karcinoma prostate osetljivog na hormone

Od 545 pacijenata koji su lečeni docetakselom svake 3 nedelje u studiji primene u terapiji karcinoma prostate osetljivog na hormone (STAMPEDE), 296 pacijenata je bilo 65 godina ili stariji, a 48 pacijenata je bilo 75 godina ili stariji. Više pacijenata starosti  $\geq 65$  godina u grupi koja je primala docetaksel prijavilo je reakciju preosetljivosti, neutropeniju, anemiju, zadržavanje tečnosti, dispneju i promene na noktima u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina. Nijedno od ovih povećanja frekvencije nije dostiglo 10% razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Kod pacijenata koji su imali 75 godina ili stariji, u poređenju sa mlađim pacijentima, neutropenija, anemija, dijareja, dispneja i infekcija gornjih disajnih puteva su prijavljene sa većom incidencom (najmanje 10% više).

#### Upozorenja za primenu kod adenokarcinoma želuca

Od 300 pacijenata (221 pacijent u fazi III studije i 79 pacijenata u fazi II), lečenih docetakselom u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom u studiji koja je uključivala pacijente sa karcinomom želuca, 74 pacijenta je imalo 65 ili više godina, dok je 4 imalo 75 ili više godina. Učestalost ozbiljnih neželjenih događaja bila je veća kod starijih nego kod mlađih pacijenata. Učestalost sledećih neželjenih događaja (svih stepena): letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija bila je  $\geq 10\%$  veća kod pacijenata koji su imali 65 godina ili više, nego kod mlađih. Starije osobe koje primaju terapiju sa TCF treba pažljivo pratiti.

#### Pomoćne supstance

Lek Docetaxel Corapharm 20 mg/mL sadrži 326 mg etanola, bezvodnog u svakih 1 mL leka što je jednako 41,3 vol.%. Količina u 1 mL ovog leka odgovara 8,26 mL piva ili 3,30 mL vina.

Lek Docetaxel Corapharm 80 mg/4 mL sadrži 1,304 g etanola, bezvodnog u svakih 4 mL leka što je jednako 41,3 vol.%. Količina u 4 mL ovog leka odgovara 33,04 mL piva ili 13,20 mL vina.

Lek Docetaxel Corapharm 160 mg/8 mL sadrži 2,608 g etanola, bezvodnog u svakih 8 mL leka što je jednako 41,3 vol.%. Količina u 8 mL ovog leka odgovara 66,08 mL piva ili 26,40 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.

Treba obratiti pažnju na moguća dejstva na centralni nervni sistem.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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

Studije *in vitro* su pokazale da metabolizam docetaksela može biti promenjen pri istovremenoj primeni lekova koji indukuju, inhibiraju ili se metabolišu (i tako kompetitivno mogu inhibirati enzim), pomoću citohroma P450-3A, kao što su ciklosporin, ketokonazol i eritromicin. Kao rezultat toga, pri istovremenoj primeni docetaksela sa tim lekovima potreban je oprez, zbog mogućnosti značajne interakcije.

U slučaju kombinacije sa CYP3A4 inhibitorima, učestalost neželjenih reakcija na docetaksel može se povećati, kao rezultat smanjenja njegovog metabolizma. Ukoliko se istovremena primena snažnog inhibitora CYP3A4 ne može izbeći (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin i vorikonazol), potrebno je obezbediti stalni lekarski nadzor i prilagoditi doze docetaksela za vreme terapije snažnim CYP3A4 inhibitorom (videti odeljak 4.4). U

farmakokinetičkoj studiji na 7 pacijenata, istovremena primena docetaksela sa snažnim CYP3A4 inhibitorom ketokonazolom, dovela je do značajnog smanjenja klirensa docetaksela za 49%.

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

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

Istovremena primena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida nije uticala na njihovu farmakokinetiku. Ograničeni podaci iz jedine nekontrolisane studije ukazivali su na interakciju između docetaksela i karboplatina. Klirens karboplatina primenjenog u kombinaciji sa docetakselom bio je oko 50% veći u odnosu na vrednosti koje su ranije prijavljene u monoterapiji karboplatinom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnom periodu i muškarcima koji primaju docetaksel treba savetovati da izbegavaju trudnoću i da ne smeju začeti dete i da odmah obaveste lekara ako se to dogodi.

Zbog genotoksičnog rizika od docetaksela (videti odeljak 5.3), žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije i 2 meseca nakon prestanka lečenja docetakselom. Muškarci moraju da koriste efektivnu metodu kontracepcije tokom terapije i 4 meseca nakon prestanka lečenja docetakselom.

##### Trudnoća

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

##### Dojenje

Docetaksel je lipofilna supstanca, ali nije poznato da li se izlučuje u majčino mleko. Stoga, zbog mogućih neželjenih reakcija na odojčce, u toku terapije docetakselom dojenje se mora prekinuti.

##### Plodnost

Pretkliničke studije pokazuju da docetaksel može uticati na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3). Stoga se muškarcima koji se leče docetakselom savetuje da potraže savet za čuvanje sperme pre početka terapije.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Količina alkohola u ovom leku može oslabiti sposobnost za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama (videti odeljke 4.4 i 4.8). Stoga, pacijente treba upozoriti na mogući uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama zbog količine alkohola 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 koje su moguće ili verovatno povezane sa primenom docetaksela, dobijene su kod:

- 1312 pacijenata koji su primali docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> i 121 pacijenta koji su primali docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> kao monoterapiju;
- 258 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom;
- 406 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom;
- 92 pacijenta lečena docetakselom u kombinaciji sa trastuzumabom;
- 255 pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa kapecitabinom;
- 332 pacijenta (TAX327) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom);
- 1276 pacijenta (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom);
- 300 pacijenata sa adenokarcinomom želuca (221 pacijent u delu studije faze III i 79 pacijenata u fazi II) koji su primali docetaksel u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni neželjeni događaji povezani sa terapijom);
- 174 i 251 pacijenata 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.

Te reakcije su opisane prema opštim kriterijumima toksičnosti (eng. *NCI Common Toxicity Criteria*) (stepen 3 = G3; stepen 3-4 = G3/4; stepen 4 = G4) i pojmovima 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 grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na sam docetaksel su: neutropenija (koja je reverzibilna i nije bila kumulativna; medijana javljanja najmanjih vrednosti bila je 7 dana, a medijana trajanja teške neutropenije ( $< 500$  ćelija/mm<sup>3</sup>) iznosila je 7 dana), anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, dijareja i astenija. Težina neželjenih događaja koje izaziva docetaksel može se povećati kad se docetaksel daje u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima.

Za kombinaciju sa trastuzumabom, prikazani su neželjeni događaji (svih stepena) prijavljeni kod  $\geq 10\%$  pacijenata. Postojala je povećana učestalost ozbiljnih neželjenih događaja (40% prema 31%) i neželjenih događaja 4. stepena (34% prema 23%) kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom u poređenju sa onima koji su primali monoterapiju docetakselom.

Za kombinaciju sa kapecitabinom, prikazana su najčešća terapijom izazvana neželjena dejstva ( $\geq 5\%$ ), prijavljena u studiji faze III kod pacijenata sa karcinomom dojke, nakon neuspešne terapije antraciklinima (videti Sažetak karakteristika leka za kapecitabin).

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

Kod primene docetaksela često su primećene sledeće neželjene reakcije:

#### Poremećaji imunskog sistema

Reakcije preosetljivosti su se uglavnom javljale unutar nekoliko minuta nakon 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 karakterisale su se hipotenzijom i/ili bronhospazmom ili generalizovanim osipom/eritemom (videti odeljak 4.4).

#### Poremećaji nervnog sistema

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahteva smanjivanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4). Blagi do umereni neurosenzorni znaci se karakterišu parestezijom, disestezijom ili bolom uključujući peckanje. Neuromotorni poremećaji se uglavnom karakterišu slabošću.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Primećene su reverzibilne reakcije na koži, koje su obično bile blage do umerene. Reakcije je karakterisala pojava osipa, uključujući i lokalizovane erupcije najčešće na stopalima i šakama (uključujući i težak sindrom šaka/stopalo), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, a često su bile udružene sa svrabom. Erupcije su se uglavnom javljale unutar nedelju dana nakon infuzije docetaksela. Ređe su prijavljeni teški simptomi, kao što su erupcije praćene deskvamacijom, što je retko dovelo do prekida ili prestanka terapije docetakselom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Teške promene na noktima karakterišu hipo- ili hiperpigmentacija, a ponekad se javlja bol i oniholiza.

#### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Reakcije na mestu primene infuzije bile su uglavnom blage i sastojale su se od hiperpigmentacije, zapaljenja, crvenila ili suvoće kože, flebitisa ili ektravazacije i oticanja vene. Retencija tečnosti uključuje događaje kao što su periferni edem i, ređe, pleuralni izliv, perikardijalni izliv, ascites i povećanje telesne mase. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može da postane generalizovan, uz povećanje telesne mase za 3 kg ili više. Retencija tečnosti je kumulativna po učestalosti i težini (videti odeljak 4.4).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene
-----------------------------	--------------------------------	--------------------------	---------------------

			<b>reakcije</b>
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5,7%; uključujući sepsu i pneumoniju, sa smrtnim ishodom u 1,7%)	infekcija udružena sa neutropenijom G4 (G3/4: 4,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog 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; hemoragija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispnea (teška: 2,7%)		
Gastro-intestinalni 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	mijalgija (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; nekardijalni bol u grudima (težak: 0,4%)	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (< 5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (< 4%); povećane vrednosti AST G3/4 (< 3%); povećane vrednosti ALT G3/4 (< 2%)	

## Opis odabranih neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji

### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

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

### *Poremećaji nervnog sistema*

Podaci o reverzibilnosti dostupni su među 35,3% pacijenata kod kojih se razvila neurotoksičnost nakon monoterapije docetakselom u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup>. Događaji su se spontano povlačili u roku od 3 meseca.

### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Veoma retko: jedan slučaj ireverzibilne alopecije na kraju studije. 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/m<sup>2</sup>, a medijana vremena do reverzibilnosti retencije tečnosti bila je 16,4 nedelje (raspon od 0 do 42 nedelje). Pojava umerene i teške retencije tečnosti je bila odložena (medijana kumulativne doze: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) kod pacijenata koji su primili premedikaciju u odnosu na pacijente koji nisu primili premedikaciju (medijana kumulativne doze: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); retencija tečnosti je, međutim, bila prijavljena i kod nekih pacijenata u ranom stadijumu terapije.

## Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća za docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji

<b>MedDRA klase sistema organa</b>	<b>Veoma česte neželjene reakcije</b>	<b>Česte neželjene reakcije</b>
Infekcije i infestacije	infekcije (G3/4: 5%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G4: 54,2%); anemija (G3/4: 10,8%); trombocitopenija (G4: 1,7%)	febrilna neutropenija
Poremećaj imunskog sistema		preosetljivost (ne teška)
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija	
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 (teška: 0,8%); bol	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina



		u krvi G3/4 (< 2%)
--	--	--------------------

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 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		mijalgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (teška: 8,1%); retencija tečnosti (teška: 1,2%); bol	reakcija na mestu primene infuzije	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (< 2,5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (< 2,5%)	povećane vrednosti AST G3/4 (< 1%); povećane vrednosti ALT G3/4 (< 1%)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća za docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa cisplatinom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije	Povremene neželjene reakcije
Infekcije i	infekcija (G3/4: 5,7%)		

infestacije			
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	mijalgija (teška: 0,5%)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (teška: 9,9%); retencija tečnosti (teška: 0,7%); groznica (G3/4: 1,2%)	reakcija na mestu primene infuzije; bol	
Ispitivanja		povećane vrednosti bilirubina u krvi G3/4 (2,1%); povećane vrednosti ALT G3/4 (1,3%)	povećane vrednosti AST G3/4 (0,5%); povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi G3/4 (0,3%)

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa trastuzumabom

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 32%); febrilna neutropenija (uključujući i neutropeniju povezanu sa groznicom i upotrebom antibiotika) ili neutroenijska	

	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-kožanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija; artralgijska bol u ekstremitetima; bol u kostima; bol u leđima	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija; periferni edem; pireksija; zamor; zapaljenje sluzokoža; bol; stanje slično gripu; bol u grudima; drhtavica	letargija
Ispitivanja	povećana telesna masa	

Opis odabranih neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa trastuzumabom

*Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Veoma često: Hematološka toksičnost je bila povećana kod pacijenata koji su primali trastuzumab i docetaksel u poređenju sa onima koji su primali samo docetaksel (32% neutropenija stepena 3/4 prema 22%, prema kriterijumu NCI-CTC). Treba imati na umu da su ovi podaci verovatno potcenjeni, jer je poznato da docetaksel u monoterapiji, u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup>, izaziva neutropeniju kod 97% pacijenata, od čega 76% neutropeniju stepena 4, baziranu na najmanjimvrednostima broja krvnih ćelija. Incidenca febrilne neutropenije/neutropenijske sepse je takođe bila povećana kod pacijenata koji su lečeni lekom Herceptin i docetakselom (23% u odnosu na 17% kod pacijenata koji su lečeni samo docetakselom).

*Kardiološki poremećaji*

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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	neutropenija (G3/4: 63%);	trombocitopenija (G3/4: 3%)

sistema	anemija (G3/4: 10%)	
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%)	vrtočlanica; glavobolja (G3/4: <1%); periferna neuropatija
Poremećaji oka	pojačana lakrimacija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	faringolaringealni bol (G3/4: 2%)	dispneja (G3/4: 1%); kašalj (G3/4: < 1%); epistaksa (G3/4: < 1%)
Gastrointestinalni poremećaji	stomatitis (G3/4: 18%); dijareja (G3/4: 14%); mučnina (G3/4: 6%); povraćanje (G3/4: 4 %); konstipacija (G3/4: 1%); bol u abdomenu (G3/4: 2%); dispepsija	bol u gornjem delu abdomena; suva usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom šaka/stopalo (G3/4: 24%); alopecija (G3/4: 6%); promene na noktima (G3/4: 2%)	dermatitis; eritemski osip (G3/4: < 1%); promena boje noktiju; oniholiza (G3/4: 1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija (G3/4: 2%); artralgijska (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 karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju za docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom

<b>MedDRA klase sistema organa</b>	<b>Veoma česte neželjene reakcije</b>	<b>Česte neželjene reakcije</b>
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		smanjenje funkcije leve komore srca (G3/4: 0,3%)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		epistaksa (G3/4: 0%); dispneja (G3/4: 0,6%); kašalj (G3/4: 0%)
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 2,4%); dijareja (G3/4: 1,2%); stomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%); povraćanje (G3/4: 1,2%)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija; promene na noktima (ne teške)	eksfolijativni osip (G3/4: 0,3%)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija (G3/4: 0,3%); mijalgija (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 lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prostate osetljivog na hormone za docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom i ADT (studija STAMPEDE)

MedDRA klase sistema organa	Veoma česte neželjene reakcije	Česte neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 12%); anemija febrilna neutopenija (G3/4: 15%)	
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (G3/4: 1%)
<u>Endokrini poremećaji</u>		<u>dijabetes (G3/4: 1%)</u>
Poremećaji metabolizma i ishrane		anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	insomnija (G3: 1%)	
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (≥G3: 2%) <sup>a</sup> ; glavobolja	vertoglavica
Poremećaji oka		zamagljen vid
Kardiološki poremećaji		hipotenzija (G3: 0%)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja (G3: 1%); kašalj (G3: 0%); infekcija gornjeg dela respiratornog trakta (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%); nadutost	<u>povraćanje (G3: 1%)</u>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija (G3: 3%) <sup>a</sup> ; promene na noktima (G3: 1%)	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija	

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%)
--	--	--

<sup>a</sup> Iz GETUG AFU15 studije

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma dojke za adjuvantnu terapiju docetakselom 75 mg/m<sup>2</sup> 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)		
Poremećaj 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%); sommelencija (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%); poremećaji kože (G3/4: 0,6%); promene na noktima		

	(G3/4: 0,4%)		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija (G3/4: 0,7%); artralgiya (G3/4: 0,2%)		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	amenoreja (G3/4: NA)		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija (G3/4: 10%); pireksija (G3/4: NA); periferni edem (G3/4: 0,2%)		
Ispitivanja		povećana telesna masa (G3/4: 0%); smanjena telesna masa (G3/4: 0,2%)	

Opis odabranih neželjenih reakcija za adjuvantnu terapiju docetakselom 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosamidom kod pacijenata sa nodus-pozitivnim (TAX 316) i nodus-negativnim (GEICAM 9805) karcinomom dojke

#### *Poremećaji nervnog sistema*

U studiji TAX316 periferna senzorna neuropatija koja je započela tokom perioda terapije i nastavila se tokom perioda praćenja kod 84 pacijenta (11,3%) u grupi TAC i 15 pacijenata (2%) u grupi FAC. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), periferna senzorna neuropatija i dalje je bila prisutna kod 10 pacijenata (1,3%) u TAC grupi, i kod 2 pacijenta (0,3%) u FAC grupi. U studiji GEICAM 9805 periferna senzorna neuropatija koja je počela tokom perioda terapije 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), primećeno je da je periferna senzorna neuropatija i dalje bila prisutna kod 3 pacijenta (0,6%) u TAC grupi, i kod 1 pacijenta (0,2%) u FAC grupi.

#### *Kardiološki poremećaji*

U studiji TAX316, 26 pacijenata (3,5%) u grupi lečenoj TAC režimom, kao i 17 pacijenata (2,3%) u FAC grupi doživelo je kongestivnu srčanu insuficijenciju (engl. *congestive heart failure*, CHF). Svim pacijentima, osim po jednom pacijentu u svakoj grupi, CHF je bio dijagnostikovao posle više od 30 dana nakon perioda terapije. Dva pacijenta u TAC grupi i 4 pacijenta u FAC grupi su preminula zbog srčane insuficijencije.

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

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

U studiji TAX316, alopecija koja je i dalje trajala u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije prijavljena je kod 687 od 744 pacijenta u TAC grupi (92,3%) i kod 645 od 736 pacijenata u FAC grupi (87,6%). Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), primećeno je da je alopecija i dalje bila prisutna kod 29 pacijenata u TAC grupi (3,9%) i 16 pacijenata u FAC grupi (2,2%).

U GEICAM 9805 studiji, alopecija koja se pojavila tokom perioda terapije i dalje je bila prisutna tokom perioda praćenja nakon završetka hemioterapije kod 49 pacijenata (9,2%) u TAC grupi i kod 35 pacijenata (6,7%) u FAC grupi. Alopecija povezana sa ispitivanim lekom počela je ili se pogoršala tokom perioda praćenja kod 42 pacijenta (7,9%) u TAC grupi i kod 30 pacijenata (5,8%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci), uočeno je da alopecija i dalje traje 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 terapije i dalje je bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije i prijavljena je kod 202 od 744 pacijentkinje (27,2%) u TAC grupi i kod 125 od 736 pacijentkinja (17,0%) u FAC grupi. Amenoreja je ostala prisutna na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina) kod 121 od 744 pacijentkinja (16,3%) u TAC grupi i kod 86 pacijentkinja (11,7%) u FAC grupi. U studiji GEICAM 9805 amenoreja koja je počela tokom perioda terapije i ostala prisutna u periodu praćenja, uočena je kod 18 pacijentkinja (3,4%) u TAC grupi i kod 5 pacijentkinja (1,0%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (medijana vremena praćenja iznosila je 10 godina i 5 meseci), amenoreja je i dalje bila prisutna kod 7 pacijentkinja (1,3%) u TAC grupi, kao i kod 4 pacijentkinje (0,8%) u FAC grupi.

#### *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

U studiji TAX316, periferni edem koji je počeo tokom perioda terapije je i dalje bio prisutan tokom perioda praćenja nakon završetka hemioterapije kod 119 od 744 pacijenata (16,0%) u TAC grupi, odnosno kod 23 od 736 pacijenata (3,1%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), periferni edem je i dalje bio prisutan kod 19 pacijenata (2,6%) u TAC grupi, odnosno kod 4 pacijenta (0,5%) u FAC grupi. U studiji TAX316 limfedem koji je počeo tokom perioda terapije je i dalje bio prisutan u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije kod 11 od 744 pacijenata (1,5%) u TAC grupi, odnosno kod 1 od 736 pacijenta (0,1%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), limfedem je i dalje bio prisutan kod 6 pacijenata (0,8%) u TAC grupi i kod 1 pacijenta (0,1%) u FAC grupi. U studiji TAX316 astenija koja je počela tokom perioda terapije je i dalje bila prisutna u periodu praćenja nakon završetka hemioterapije kod 236 od 744 pacijenta (31,7%) u TAC grupi i kod 180 od 736 pacijenata (24,5%) u FAC grupi. Na kraju perioda praćenja (stvarna medijana vremena praćenja iznosila je 8 godina), astenija je i dalje bila prisutna kod 29 pacijenata (3,9%) u TAC grupi i kod 16 pacijenata (2,2%) u FAC grupi.

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

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

#### *Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom*

Nakon 10 godina praćenja u studiji TAX316, akutna leukemija prijavljena je kod 3 od 744 pacijenata (0,4%) u TAC grupi 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 su preminuli 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 pacijenta (0,2%) u TAC grupi. Nije bilo prijavljenih slučajeva kod pacijenata u FAC grupi. U obe terapijske grupe, ni kod jednog pacijenta nije bio dijagnostikovani mijelodisplastični sindrom.

#### *Neutropenijske komplikacije*

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

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

	<b>Bez primarne G-CSF profilakse (n = 111) n (%)</b>	<b>Sa primarnom G-CSF profilaksom (n = 421) n (%)</b>
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 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

<b>MedDRA klase sistema organa</b>	<b>Veoma česte neželjene reakcije</b>	<b>Česte neželjene reakcije</b>
Infekcije i infestacije	neutropenijska infekcija; infekcija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija (G3/4: 20,9%); neutropenija (G3/4: 83,2%); trombocitopenija (G3/4: 8,8%); febrilna neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost (G3/4: 1,7%)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 11,7%)	
Poremećaji nervnog sistema	periferna senzorna neuropatija (G3/4: 8,7%)	vertoglavica (G3/4: 2,3%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 1,3%)
Poremećaji oka		pojačana lakrimacija (G3/4: 0%)
Poremećaji uha i labirinta		oštećen sluh (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%); ekfolijacija kože (G3/4: 0%)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	letargija (G3/4: 19,0%); groznica (G3/4: 2,3%); retencija tečnosti (teška/opasna po život: 1%)	
--	--	--

Opis odabranih neželjenih reakcija kod adenokarcinoma želuca za docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa cisplatinom i 5 fluorouracilom

*Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija su se javile kod 17,2%, odnosno 13,5% pacijenata, bez obzira na primenu G-CSF. G-CSF je korišćen 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 profilaktički primali G-CSF, i kod 15,6%, odnosno 12,9% pacijenata koji nisu primali G-CSF profilaksu (videti odeljak 4.2).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija kod karcinoma glave i vrata za docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi radioterapija (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 polipe)		bol izazvana kancerom (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija (G3/4: 76,3%); anemija (G3/4: 9,2%); trombocitopenija (G3/4: 5,2%)	febrilna neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost (ne teška)	
Poremećaji metabolizma i ishrane	anoreksija (G3/4: 0,6%)		
Poremećaji nervnog sistema	disgeuzija/parosmija; periferna senzorna neuropatija (G3/4: 0,6%)	vertoglavica	
Poremećaji oka		pojačana lakrimacija; konjunktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		oštećen sluh	
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/odinofagija (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; ekfolijacija kože (G3/4: 0,6%)	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mijalgija (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		povećana telesna masa	

- 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)		bol izazvan kancerom (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%)	vrtohlavica (G3/4: 2,0%); periferna motorna neuropatija (G3/4: 0,4%)	
Poremećaji oka		pojačana lakrimacija	konjunktivitis
Poremećaji uha i labirinta	oštećen sluh (G3/4: 1,2%)		
Kardiološki poremećaji		aritmija (G3/4: 2,0%)	ishemija miokarda
Vaskularni poremećaji			venski

			poremećaj
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina (G3/4: 13,9%); stomatitis (G3/4: 20,7%); povraćanje (G3/4: 8,4%); dijareja (G3/4: 6,8%); ezofagitis/disfagija/odinofagija (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		mijalgija (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 nakon stavljanja leka u promet

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

U vezi sa docetakselom prijavljene su druge primarne maligne bolesti (nepoznata učestalost), uključujući *non-Hodgkin*-ov limfom, kada se koristio u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima za koje je poznato da su povezani sa pojavom drugih primarnih malignih bolesti. U pivotalnim kliničkim studijama lečenja karcinoma dojke režimom TAC, prijavljeni su slučajevi akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma (nepoznata učestalost).

##### *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 učestalosti) su prijavljene sa docetakselom kod pacijenata koji su prethodno imali reakcije preosetljivosti na paklitaksel.

##### *Poremećaji nervnog sistema*

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

##### *Poremećaji oka*

Prijavljeni su veoma retki slučajevi prolaznog poremećaja vida (bljeskovi, svetlucanje, skotomi), koji se obično javljaju tokom infuzije leka i povezani 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 retki slučajevi ototoksičnosti, oštećenog sluha 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 ciklofosfamid.

#### *Vaskularni poremećaji*

Retko su prijavljeni venski tromboembolijski događaji.

#### *Respiratorni, torakalni i mediastinalni 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).

Prijavljeni su retki slučajevi dehidracije kao posledica gastrointestinalnih događaja, uključujući enterokolitis i gastrointestinalnu perforaciju.

Prijavljeni su i retki slučajevi ileusa i opstrukcije creva.

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

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

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

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

#### *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

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

#### *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Retko su prijavljeni slučajevi ponovne pojave kožne reakcije na mestu prethodne ekstravazacije nakon primene docetaksela na drugom mestu (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 dehidratacija i edem pluća.

#### *Poremećaji metabolizma i ishrane*

Prijavljeni su slučajevi elektrolitnog disbalansa. Prijavljeni su slučajevi hiponatremije, najčešće povezani sa dehidratacijom, povraćanjem i pneumonijom. Hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija su bili uočeni, obično povezani sa gastrointestinalnim poremećajima i posebno sa dijarejom. Prijavljen je sindrom lize tumora, sa mogućim smrtnim ishodom (nepoznata učestalost).

#### *Poremećaj mišićno-koštanog sistema*

Prijavljen je miozitis prilikom upotrebe docetaksela (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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Bilo je nekoliko prijave predoziranja. Nije poznat antidot za predoziranje docetakselom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba zadržati u specijalizovanoj jedinici i pažljivo pratiti njegove vitalne funkcije. U slučaju predoziranja, može se očekivati egzacerbacija neželjenih događaja. Primarne očekivane komplikacije kod predoziranja obuhvataju supresiju koštane srži, perifernu neurotoksičnost i mukozitis. Pacijent mora da primi terapijski G-CSF u što kraćem roku od otkrivanja predoziranja. Ukoliko je potrebno, treba preduzeti i druge 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 antineoplastični lek koji deluje tako što podstiče skupljanje tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje, što dovodi do značajnog smanjenja slobodnog tubulina. Vezivanje docetaksela za mikrotubule ne menja broj protofilamenata.

*In vitro* ispitivanja su pokazala 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* prema različitim linijama tumorskih ćelija miša i ljudi, kao i prema sveže izdvojenim humanim tumorskim ćelijama, u klonogenim ispitivanjima. Docetaksel postiže velike intracelularne koncentracije sa dugim vremenom zadržavanja unutar ćelija. Pored toga, pokazalo se da je docetaksel aktivan samo na nekim linijama ćelija, a ne na svim koje imaju pojačanu ekspresiju p-glikoproteina kodiranog genom za višestruku rezistenciju na lekove. *In vivo*, antitumorska aktivnost docetaksela je nezavisna od rasporeda doziranja i ima širok spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti na uznapredovale presađene tumore kod miševa i ljudi.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### Karcinom dojke

*Docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosfamidom: adjuvantna terapija*

#### Pacijentkinje sa operabilnim nodus-pozitivnim karcinomom dojke (TAX 316)

Podaci iz multicentrične, otvorene randomizovane studije podržavaju primenu docetaksela za adjuvantnu terapiju pacijentkinja uzrasta od 18 do 70 godina sa operabilnim, nodus-pozitivnim karcinomom dojke i vrednošću KPS (engl. *Karnofsky performans status*)  $\geq 80\%$ . Nakon stratifikovanja prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+), 1491 pacijentkinja je bila randomizovana da prima ili docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, primenjen 1 sat nakon doksorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> (grupa TAC) ili da prima doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, posle kojeg je sledio fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (grupa FAC). Oba režima su primenjivana jednom svake 3 nedelje, tokom 6 ciklusa. Docetaksel je primenjivan kao jednosatna infuzija, a svi ostali lekovi su dati u obliku intravenskog bolusa prvog dana. Pacijentkinje kod kojih se javila komplikovana neutropenija (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili infekcija) primale su G-CSF kao sekundarnu profilaksu. Pacijentkinje iz grupe TAC primale su antibiotsku profilaksu sa ciprofloksacinom oralno 500 mg, dva puta dnevno, tokom 10 dana, počev od 5. dana svakog ciklusa ili terapiju koja je ekvivalent tome. U obe grupe, pacijentkinje sa pozitivnim estrogenskim i/ili progesteronskim receptorima su posle poslednjeg ciklusa hemioterapije primale tamoksifen 20 mg dnevno u periodu do 5 godina. Adjuvantna radioterapija bila je propisana u skladu sa smernicama ustanove koje su učestvovala u studiji, a primalo je 69% pacijentkinja koje su primale TAC, odnosno 72% pacijentkinja koje su primale FAC. Sprovedene su dve privremene analize i jedna konačna analiza. Prva privremena analiza je planirana 3 godine nakon datuma kada je polovina ispitanica uključena u studiju. Druga privremena analiza je urađena posle ukupno 400 prijavljenih događaja preživljavanja bez znakova bolesti (DFS), što znači da medijana praćenja iznosi 55 meseci. Konačna analiza je urađena kada su sve pacijentkinje dostigle 10 godina praćenja (osim ako nisu imale DFS događaj ili ako su ranije izgubljene za praćenje). Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) je bio primarni parametar praćenja efikasnosti, a ukupno preživljavanje (OS) je bio sekundarni parametar praćenja efikasnosti.

Konačna analiza sprovedena je sa stvarnom medijanom praćenja od 96 meseci. Dokazano je značajno duže preživljavanje bez znakova bolesti u grupi TAC u poređenju sa grupom FAC. Incidenca relapsa u 10 godina je bila smanjena kod pacijentkinja koje su primale TAC u poređenju sa onima koje su primale FAC (39% prema 45%), odnosno smanjen je apsolutni rizik za 6% ( $p=0,0043$ ). Ukupno preživljavanje nakon 10 godina bilo je takođe značajno povećano u grupi TAC u poređenju sa FAC (76% prema 69%), tj. apsolutno je smanjen rizik od smrtnog ishoda za 7% ( $p = 0,002$ ). Kako korist od terapije uočena kod

pacijentkinja sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna za DFS i OS, pozitivni odnos korist/rizik kod pacijentkinja sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova u TAC grupi nije potpuno dokazan u konačnoj analizi.

Sveukupno, rezultati studije su pokazali pozitivan odnos korist/rizik za TAC u poređenju sa FAC.

Analizirane su podgrupe pacijentkinja lečenih protokolom TAC prema prospektivno definisanim osnovnim prognostičkim faktorima:

Podgrupa pacijentkinja	Broj pacijenata	Preživljavanje bez bolesti			Ukupno preživljavanje		
		<i>Hazard ratio</i> *	95% CI	p =	<i>Hazard ratio</i> *	95% CI	p =
<b>Broj pozitivnih limfnih čvorova</b>							
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 ukazuje da je TAC povezan sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti i ukupnim preživljavanjem u poređenju sa FAC

Pacijentkinje sa operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke koje su podobne za hemioterapiju (GEICAM 9805)

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomizovanog kliničkog ispitivanja podržavaju upotrebu docetaksela za adjuvantnu terapiju pacijentkinja sa operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke, koji su pogodni za primanje hemioterapije. 1060 pacijentkinja je randomizovano u grupe koje su primale ili docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> sat vremena nakon doksorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacijentkinja u TAC grupi) ili doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, a nakon toga fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i ciklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacijentkinja u grupi FAC), kao adjuvantnu terapiju za operabilni nodus-negativni karcinom dojke kod pacijentkinja sa visokim rizikom relapsa prema kriterijumu *St. Gallen-a* iz 1998.godine (veličina tumora > 2 cm i/ili negativni ER i PR i/ili visoki histološki/nuklearni stepen (stepen od 2 do 3) i/ili uzrast < 35 godina). Oba režima su primenjivana svake 3 nedelje u 6 ciklusa. Docetaksel se primenjivao u obliku jednosatne infuzije, a svi ostali lekovi davali su se intravenski prvog dana svake tri nedelje. Primarna G-CSF profilaksa uvedena je kao obavezna u TAC grupu nakon što je 230 pacijentkinja bilo randomizovano. Učestalost 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, primile su tamoksifen 20 mg jednom dnevno tokom i do 5 godina. Adjuvantna radioterapija primenjena je prema važećim smernicama institucija koje su učestvovala u studiji kod 57,3% pacijentkinja koje su primale TAC i kod 51,2% pacijentkinja koje su primale FAC.

Sprovedena je jedna primarna analiza i jedna dopunska analiza. Primarna analiza obavljena je 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 ako ranije nisu imale DFS događaj ili su prethodno bile izgubljene u praćenju). Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) je bio primarni parametar praćenja efikasnosti, a ukupno preživljavanje (OS) je bio sekundarni parametar praćenja efikasnosti.



Pri medijani vremena praćenja od 77 meseci, dokazano je značajno produženje preživljavanja bez znakova bolesti u TAC grupi u poređenju sa pacijentkinjama iz FAC grupe. Kod pacijentkinja lečenih u TAC grupi, rizik od relapsa smanjio se za 32% u odnosu na pacijentkinje lečene u FAC grupi (*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 imale su za 16,5% smanjen rizik od relapsa u poređenju sa pacijentkinjama lečenim 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 grupe.

Pri medijani vremena praćenja od 77 meseci ukupno preživljavanje (OS) je bilo duže u TAC grupi, gde su pacijentkinje imale za 24% manji rizik od smrti u poređenju sa pacijentkinjama grupe FAC (*hazard ratio* = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, *p* = 0,29). Međutim, distribucija ukupnog preživljavanja nije se značajno razlikovala u te 2 grupe.

Pri medijani vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci, pacijentkinje lečene u TAC grupi imale su za 9% smanjenje rizika od smrti u poređenju sa pacijentkinjama lečenim u FAC grupi (*hazard ratio* = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Stopa preživljavanja je bila 93,7% u grupi TAC i 91,4% u grupi FAC, u tački praćenja od 8 godina i 91,3% u grupi TAC i 89% u grupi FAC, u tački praćenja od 10 godina.

Pozitivan odnos koristi i rizika za TAC grupu u poređenju sa FAC grupom je ostao nepromenjen.

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

Analize podgrupa-adjuvantna terapija u studiji sa pacijentkinjama sa nodus negativnim karcinomom dojke (Intent-to-Treat analiza)

Podgrupe pacijentkinja	Broj pacijentkinja u TAC grupi	Preživljavanje bez znakova bolesti	
		<i>Hazard ratio</i> *	95% CI
<b>Ukupno</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Starosna kategorija 1</b>			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
<b>Starosna kategorija 2</b>			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
<b>Status hormonskog receptora</b>			
Negativan	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivan	344	0,62	0,4-0,97
<b>Veličina tumora</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histološki stepen</b>			
Stepen1(uključuje neodređeni stepen)	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
<b>Status menopauze</b>			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

\**Hazard ratio* (TAC/FAC) manji od 1 ukazuje da je TAC povezan sa dužim preživljavanjem bez znakova bolesti u poređenju sa FAC.

Sprovedene su eksplorativne analize preživljavanja bez znakova bolesti za pacijentkinje koje zadovoljavaju kriterijume za hemioterapiju po *St. Gallen*-u 2009 - (ITT populacija) i prikazane u nastavku:

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

TAC = docetaksel, doksorubicin i ciklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosfamid

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

PR = progesteronski receptor

<sup>a</sup>ER/PR - negativni ili stepen 3 ili veličina tumora > 5 cm

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

#### *Docetaksel u monoterapiji*

Dve randomizovane, komparativne studije faze III koje su uključile pacijentkinje sa metastatskim karcinomom dojke, od kojih je 326 bilo neuspešno lečeno alkilujućim agensima, a 392 antraciklinima, bile su sprovedene sa docetakselom pri preporučenoj dozi i režimu od 100 mg/m<sup>2</sup> svake 3 nedelje.

Kod pacijentkinja koje su neuspešno lečene alkilujućim agensima, docetaksel je upoređivan sa doksorubicinom (75 mg/m<sup>2</sup> sveke 3 nedelje). Bez uticaja na ukupno vreme preživljavanja (docetaksel 15 meseci prema doksorubicinu 14 meseci, p = 0,38) ili na vreme do progresije bolesti (docetaksel 27 nedelja prema doksorubicinu 23 nedelje, p = 0,54), docetaksel je povećao stopu odgovora (52% prema 37%, p = 0,01) i skratio vreme do odgovora (12 nedelja prema 23 nedelje, p = 0,007). Tri pacijentkinje koje su primale docetaksel (2%) su prekinule terapiju zbog retencije tečnosti, dok je terapija doksorubicinom prekinuta kod 15 pacijentkinja (9%) zbog kardiotoksičnosti (tri slučaja kongestivne srčane insuficijencije sa smrtnim ishodom).

Kod pacijentkinja neuspešno lečenim antraciklinima, docetaksel je upoređivan sa kombinacijom mitomicina C i vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> svakih 6 nedelja i 6 mg/m<sup>2</sup> svake 3 nedelje). Docetaksel je povećao stopu odgovora (33% prema 12%, p < 0,0001), produžio vreme 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 studijama faze II (videti odeljak 4.8).

Jedna otvorena, multicentrična, randomizovana studija faze III sprovedena je sa ciljem da se uporedi monoterapija docetakselom i paklitakselom u terapiji uznapredovalog karcinoma dojke kod pacijentkinja čija je prethodna terapija morala da uključuje antraciklin. Ukupno 449 pacijentkinja je randomizovano da prime bilo monoterapiju docetakselom 100 mg/m<sup>2</sup> u jednosatnoj infuziji ili paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> u obliku trosatne infuzije. Oba terapijska režima su primenjivana svake 3 nedelje.

Bez uticaja na primarni parametar praćenja efikasnosti, 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 vremena preživljavanja (15,3 meseca prema 12,7 meseci, p = 0,03).

Kod monoterapije docetakselom zabeleženo je više neželjenih događaja stepena 3/4 (55,4%) nego kod monoterapije paklitakselom (23,0%).

#### *Docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom*

U jednoj velikoj randomizovanoj studiji faze III, u kojoj je učestvovalo 429 ranije nelečenih pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke, primenjivala se kombinacija doksorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) sa docetakselom (75 mg/m<sup>2</sup>) (grupa AT) ili kombinacija doksorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) i ciklofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (grupa AC). Oba režima su primenjivana prvog dana svake 3 nedelje.

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

U ovoj studiji je grupa AT u odnosu na grupu AC pokazala veća učestalost 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 grupi AC je, s druge strane, u odnosu na grupu AT, bila veća učestalost teške anemije (15,8% prema 8,5%), kao i teške kardiotoksičnosti: kongestivna srčana insuficijencija (3,8% prema 2,8%), apsolutno smanjenje LVEF  $\geq$  20% (13,1% prema 6,1%), apsolutno smanjenje LVFE  $\geq$  30% (6,2% prema 1,1%). Toksična smrt je nastupila kod 1 pacijentkinje u grupi AT (kongestivna srčana insuficijencija) i kod 4 pacijentkinje u grupi AC (1 kao posledica septičkog šoka, a 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 praćenja.

#### *Docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom*

Docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom je bio ispitivan je u terapiji pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke sa pojačanom ekspresijom HER2, a koje ranije nisu dobijale hemioterapiju za metastatsku bolest. Randomizovano je 186 pacijentkinja da primaju docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup>) sa trastuzumabom ili bez njega; 60% pacijentkinja prethodno je primilo adjuvantnu terapiju na bazi antraciklina. Kombinacija docetaksela sa trastuzumabom bila je efikasna, nezavisno od toga da li je prethodno primenjivana adjuvantna terapija antraciklinima. Glavna metoda za određivanje pozitivnog HER2, korišćena u ovom pivotalnom ispitivanju, bila je imunohistohemijska (IHC) metoda. Za jedan manji deo pacijentkinja korišćena je metoda fluorescentne hibridizacije in situ (FISH). U ovoj studiji,

87% pacijentkinja je imalo IHC 3+, a 95% uključenih pacijentkinja imalo je IHC 3+ i/ili FISH pozitivne rezultate. U sledećoj tabeli dati su sažeti rezultati efikasnosti:

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

TTP – vreme do progresije; „np” ukazuje da se nije moglo proceniti ili da još nije dostignuto.

<sup>1</sup>Potpuna analiza (*intent-to-treat*)

<sup>2</sup>Procenjena medijana preživljavanja

#### *Docetaksel u kombinaciji sa kapecitabinom*

Podaci dobijeni iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane studije faze III podržavaju primenu docetaksela u kombinaciji sa kapecitabinom za terapiju pacijentkinja sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, posle neuspeha citotoksične hemioterapije koja je uključivala antraciklin. U toj studiji, 255 pacijentkinja je randomizovano za terapiju docetakselom (75 mg/m<sup>2</sup> kao jednosatna intravenska infuzija svake 3 nedelje) i kapecitabinom (1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno u periodu od dve nedelje, nakon čega sledi jedna nedelja pauze). Za monoterapiju docetakselom (100 mg/m<sup>2</sup> 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 (prema proceni istraživača) je bila 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 docetaksel + kapecitabin (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 sa radioterapijom ili bez nje*

U studiji faze III, kod prethodno lečenih pacijenata, vreme do progresije (12,3 nedelje prema 7 nedelja) i ukupno preživljavanje bili su značajno duži kod pacijenata koji su primali docetaksel u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup>, nego kod onih koji su dobijali najbolju potpornu negu (engl. *Best Supportive Care*, BSC). Stopa jednogodišnjeg preživljavanja bila je takođe značajno veća u grupi na docetakselu (40%), nego u grupi na BSC (16%). Pacijentima na docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) u poređenju sa BSC, bilo je potrebno manje morfolinskih analgetika (p < 0,01), nemorfolinskih analgetika (p < 0,01) i drugih sa bolešću povezanih lekova (p = 0,06) 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.

*Docetaksel u kombinaciji sa preparatima platine kod pacijenata koji nisu primali hemioterapiju (engl. chemotherapy-naive patients)*

U studiji faze III, 1218 pacijenata sa neresektabilnim nemikrocelularnim karcinomom pluća u stadijumu IIIB ili IV i KPS od 70% ili više, koji prethodno za tu bolest nisu primali hemioterapiju su bili randomizovani da primaju bilo docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> u obliku jednosatne infuzije, nakon koje je odmah sledila terapija cisplatinom (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> tokom 30-60 minuta na svake 3 nedelje (TCis), docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> u obliku jednosatne infuzije u kombinaciji sa karboplatinom (PIK 6 mg/mL x min) tokom 30-60 minuta na svake 3 nedelje ili vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> primenjen tokom 6-10 minuta 1., 8., 15. i 22. dana nakon čega je primenjen cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> 1. dana ciklusa koji se ponavljao svake 4 nedelje (VCis).

Preživljavanje, medijana vremena do progresije i stopa odgovora za dve grupe ove studije prikazani su u sledećoj tabeli:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljavanje (primarni parametar praćenja efikasnosti):			
Medijana preživljavanja (meseci)	11,3	10,1	<i>Hazard ratio:</i> 1,122 [97,2 CI: 0,937; 1,342]*
Jednogišnje preživljavanje (%)	46	41	Razlika u terapiji: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Dvogišnje preživljavanje (%)	21	14	Razlika u terapiji: 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	Razlika u terapiji: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Sekundarni parametri praćenja uključivali su promene bola, opštu ocenu kvaliteta života prema EuroQoL-5D skali simptoma karcinoma pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Scale*) i promene u statusu performansi prema *Karnofsky* (KPS). Rezultati ovih parametara podržali su rezultate primarnih parametara praćenja.

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

### Karcinom prostate

#### Metastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju

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

- Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, svake 3 nedelje, tokom 10 ciklusa.
- Docetaksel 30 mg/m<sup>2</sup>, primenjen jednom nedeljno tokom prvih 5 nedelja u ciklusima od 6 nedelja, tokom 5 ciklusa.

- Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> svake 3 nedelje, u 10 ciklusa.

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

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 poređenju sa kontrolnom grupom na mitoksantronu. Parametri praćenja efikasnosti za grupu na docetakselu, u odnosu na kontrolnu grupu, sažeti su u sledećoj tabeli:

Parametar praćenja	Docetaksel svake 3 nedelje	Docetaksel svake nedelje	Mitoksantron svake 3 nedelje
Broj pacijenata	335	334	337
Medijana preživljavanja (meseći)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
<i>Hazard ratio</i>	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-vrednost <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	--
Broj pacijenata	291	282	300
Stopa odgovora PSA** (%)	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 odgovora na bol (%)	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	--

<sup>†</sup>Stratifikovani log-rank test

\*Prag statističke značajnosti = 0,0175

\*\* PSA: antigen specifičan za prostatu

Zbog činjenice da je docetaksel primenjen svake nedelje pokazao nešto bolji profil bezbednosti nego docetaksel primenjen svake 3 nedelje, moguće je da bi određenim pacijentima mogla koristiti primena docetaksela jednom nedeljno.

Nisu primećene statističke razlike u pogledu opšteg kvaliteta života između lečenih grupa pacijenata.

#### Metastatski karcinom prostate osetljiv na hormone

##### *STAMPEDE studija*

Bezbednost i efikasnost docetaksela koji se primenjuje istovremeno sa standardnom negom (ADT) kod pacijenata sa visoko rizičnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim hormonski osetljivim karcinomom prostate procenjeni su u randomizovanoj multi-centričnoj, višestrukoj studiji sa više ispitivanih grupa (engl. *multi-arm multi-stage*, MAMS) sa dizajn neprimetnih faza II/III (engl. *seamless phase II/III design*) (STAMPEDE – MRC PR08). Ukupno 1776 muških pacijenata je raspoređeno u terapijske grupe od interesa:

- Standardna nega + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, primenjen svake 3 nedelje tokom 6 ciklusa

- Samo standardna nega.

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

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

Kod ovih pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate, medijana ukupnog preživljavanja bila je značajno duža u grupama koje su lečene docetakselom nego u grupi sa samo standardnom negom, sa medijanom ukupnog 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 za grupu koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu grupu su sažeti u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom i standardnom negom u terapiji 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 ukupnog preživljavanja (u mesecima)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Prilagođeni <i>hazard ratio</i>		0,76
95% CI		(0,62-0,92)
p-vrednost <sup>a</sup>		0,005
Preživljavanje-bez neuspeha <sup>b</sup>		
Medijana (u mesecima)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Prilagođeni <i>hazard ratio</i>		0,66
95% CI		(0,57-0,76)
p-vrednos <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> p-vrednost izračunata iz testa *likelihood ratio* i prilagođena za sve faktore stratifikacije (osim centralne i planirane hormonske terapije) i stratifikovana po probnom periodu

<sup>b</sup> Preživljavanje bez neuspeha: vreme od randomizacije do prvog dokaza o najmanje jednom od: biohemijskih neuspeha (definisan kao porast PSA od 50% iznad najniže vrednosti u roku od 24 nedelje i iznad 4 nanogram/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 je raspoređeno u 2 grupe lečenja.

- ADT + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 za 13,6 meseci dužim uz dodatak docetaksela ADT-u (*hazard ratio* (HR) = 0,61, 95% interval pouzdanosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Rezultati efikasnosti ili grupa koja je primala docetaksel u odnosu na kontrolnu grupu su sažeti u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela i ADT u terapiji pacijenata sa metastatskim hormonski osetljivim karcinomom prostate (CHAARTED)

<b>Parametar praćenja</b>	<b>Docetaksel + ADT</b>	<b>Samo ADT</b>
Broj pacijenata	397	393
Medijana ukupnog preživljavanja (u mesecima)		
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 <sup>a</sup>	0,0003	--
Preživljavanje bez poboljšanja		
Medijana (u mesecima)	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** posle 6 meseci – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-vrednost <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA odgovor** posle 12 meseci – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-vrednost <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Vreme do karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju <sup>b</sup>		
Medijana (u mesecima)	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 <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Vreme do kliničke progresije <sup>c</sup>		
Medijana (u mesecima)	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 <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Promenljive vremena do događaja: stratifikovani log-rang test.

Promenljive stope odgovora: Fišerov egzaktni 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.



<sup>b</sup> 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 kancera prema mišljenju istraživača), nezavisno od toga šta se prvo dogodilo.

<sup>c</sup> Vreme do kliničke progresije = vreme od randomizacije do kliničke progresije (tj. pojačani simptomi metastaza u kostima; progresija prema RECIST-u; ili kliničko pogoršanje usled kancera prema mišljenju istraživača).

### Adenokarcinom želuca

Multicentrična, otvorena, randomizovana studija je sprovedena sa ciljem da se proceni bezbednost i efikasnost docetaksela u terapiji pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji prethodno nisu primali hemioterapiju za metastatsku bolest. Ukupno 445 pacijenta sa KPS > 70 lečeno je ili docetakselom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> prvog dana) u kombinaciji sa cisplatinom (C) (75 mg/m<sup>2</sup> prvog dana) i 5-fluorouracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> dnevno tokom 5 dana) ili cisplatinom (100 mg/m<sup>2</sup> prvog dana) i 5-fluorouracilom (1000 mg/m<sup>2</sup> 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. Primarni parametar praćenja studije bio je vreme do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP). U TCF grupi smanjenje rizika od progresije bilo je 32,1% i bilo je udruženo sa značajno dužim TTP (p = 0,0004). Ukupno preživljavanje je takođe 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 terapiji pacijenata sa adenokarcinomom želuca

<b>Parametar praćenja</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Medijana TTP (meseci) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-vrednost	0,0004	
Medijana preživljavanja (meseci) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Dvogodišnja procena (%)	18,4	8,8
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-vrednost	0,0201	
Ukupna stopa odgovora (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-vrednost	0,0106	
Progresija bolesti kao najbolji ukupni 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 sa medijanom 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 je korist TCF grupe u poređenju sa CF bila jasno primećena između 18. i 30. meseci praćenja.

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

### Karcinom glave i vrata

- Indukciona hemioterapija nakon 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 toj studiji, 358 pacijenata sa neoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN, sa statusom performansi 0 ili 1 prema SZO je bilo randomizovano u jednu od dve terapijske grupe. Pacijenti u docetaksel grupi primali su docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> nakon čega je sledio cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> i 5-fluorouracil (F) u dozi od 750 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 5 dana u vidu kontinuirane infuzije. Ovaj režim je primenjivan svake tri nedelje tokom 4 ciklusa, u slučaju da je barem najmanji odgovor ( $\geq 25\%$  smanjenje dvodimenzionalno merene veličine tumora) bio primećen nakon 2 ciklusa. Na završetku hemioterapije, sa minimalnim intervalom od 4 nedelje i maksimalnim intervalom od 7 nedelja, pacijenti čija bolest nije napredovala primali su radioterapiju (RT) tokom 7 nedelja, a u skladu sa smernicama ustanove u kojoj su lečeni (TPF/RT). Pacijenti u poredbenoj grupi primali su cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> nakon čega je sledio 5-fluorouracil (F) u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> na dan tokom 5 dana. Taj režim je primenjivan svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, u slučaju da je barem minimalni odgovor ( $\geq 25\%$  smanjenje dvodimenzionalno merene veličine tumora) bio primećen nakon 2 ciklusa. Na završetku hemioterapije, sa minimalnim intervalom od 4 nedelje i maksimalnim intervalom od 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 lečeni (PF/RT). Radioterapija zahvaćene regije sprovedena je ili uobičajenom frakcijom (1,8 Gy – 2,0 Gy jednom dnevno, tokom 5 dana nedeljno do ukupne doze od 66 do 70 Gy) ili ubrzanim/hiperfrakcionisanim režimom (dva puta dnevno sa minimalnim razmakom između frakcija od 6 sati, 5 dana nedeljno). Ukupno 70 Gy je bilo preporučeno za ubrzani režim i 74 Gy za hiperfrakcionisanu šemu. Hirurška resekcija je bila dozvoljena posle hemioterapije, pre ili nakon radioterapije. Pacijenti u TPF grupi primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom 500 mg oralno, dva puta dnevno u periodu od 10 dana, počevši od 5. dana svakog ciklusa (ili ekvivalentnu profilaksu).

Primarni parametar praćenja u ovoj studiji, preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bio je značajno duži 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 neoperabilnim, lokalno uznapredovalim SCCHN (Intent-to-Treat analiza)

Parametar praćenja	Docetaksel+Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Medijana preživljavanja bez znakova bolesti (meseci) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Prilagođeni hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	

*p-vrednost	0,0042	
Medijana preživljavanja (meseći) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (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	
Najbolji ukupni odgovor na ispitivanu terapiju [hemioterapija ± radioterapija] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-vrednost	0,006	
Medijana trajanja odgovora na hemioterapiju ± radioterapiju (meseći) (95% CI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-vrednost	0,0457	

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

\*Model po Cox-u (prilagođavanje prema primarnoj lokalizaciji tumora, kliničkom stadijumu T i N i PSWHO)

\*\*Log-rank test

\*\*\*Hi-kvadrat (*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, prema skali EORTC QLQ-C30).

#### Parametri kliničke koristi

Skala statusa performansi, za podskale za glavu i vrat (PSS-HN), osmišljena da meri razumljivost govora, sposobnost uzimanja hrane na javnom mestu i normalnog načina ishrane, bila je značajno u korist TPF prema PF.

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

- Indukciona hemioterapija nekon koje sledi hemioradioterapija (TAX324)

Bezbednost i efikasnost docetaksela u indukcionoj terapiji pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata (SCCHN) bila je procenjivana u randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj studiji faze III (TAX324). U ovoj studiji, 501 pacijent sa lokalno uznapredovalim SCCHN, sa statusom performansi 0 ili 1 prema SZO, bio je randomizovan u jednu od dve terapijske grupe. Studijska populacija obuhvatala je pacijente sa tehnički neresektibilnom bolešću, pacijente sa malom verovatnoćom hirurškog izlečenja 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 procenjivan. Pacijenti u grupi na docetakselu primali su prvog dana docetaksel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> putem intravenske infuzije, nakon čega je sledio cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> putem intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta do 3 sata, a nakon toga kontinuirana intravenska infuzija 5-

fluorouracila (F) u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup>/dan od dana 1 do dana 4. Ciklusi su se ponavljali na svake tri nedelje tokom 3 ciklusa. Svi pacijenti koji nisu imali progresivnu bolest primali su nakon toga hemioradioterapiju (CRT) prema protokolu (TPF/CRT). Pacijenti u poredbenoj grupi primali su tokom prvog dana cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/dan od dana 1 do dana 5. Ciklusi su se ponavljali 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 indukcione hemioterapije primali CRT tokom 7 nedelja i to sa intervalom od najmanje 3 nedelje, ali ne kasnije od 8 nedelja posle početka poslednjeg ciklusa (dan 22 do 56 dana od poslednjeg ciklusa). Tokom radioterapije, primenjivan je karboplatin (PIK 1,5) jednom nedeljno, kao jednosatna intravenska infuzija, do najviše 7 doza. Za zračenje je korišćen uređaj visokog napona uz frakcionisanje jednom dnevno (2 Gy dnevno, 5 dana nedeljno, tokom 7 nedelja, do ukupne doze od 70-72 Gy). U bilo koje vreme nakon završetka CRT, može se razmotriti hirurška intervencija na primarnom mestu bolesti i/ili na vratu. Svi pacijenti u grupi koja je sadržala docetaksel profilaktički su dobijali antibiotike. Primarni parametar praćenja efikasnosti u ovoj studiji, ukupno preživljavanje (OS), bilo je značajno duže (log-rank test, p = 0,0058) u režimu sa docetakselom 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 praćenja od 41,9 meseci. Sekundarni parametar praćenja, PFS, pokazao je za 29% smanjenje rizika od progresije ili smrti i 22 meseca poboljšanja u medijani PFS (35,5 meseci za TPF i 13,1 mesec za PF). Ovo je takođe bilo statistički značajno sa HR od 0,71; 95% CI 0,56- 0,90; log-rank test p = 0,004.

Rezultati ispitivanja efikasnosti prikazani su u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u indukcionalnoj terapiji pacijenata sa lokalno uznapređovanim SCCHN (*Intent to-treat analiza*)

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

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

\*Neprikladni log-rank test

\*\*Neprikladni log-rank test, nije prilagođen za višestruka poređenja

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

NP-nije primenljivo

## Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata studija sa docetakselom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, nemikrocelularni karcinom pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, što ne uključuje slabo diferencirani nazofaringelani karcinom tip II i III (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Farmakokinetika docetaksela je bila procenjivana kod onkoloških pacijenata nakon primene 20-115 mg/m<sup>2</sup> u studijama faze I. Kinetički profil docetaksela ne zavisi od doze i u skladu je sa troprostornim farmakokinetičkim modelom, pri čemu je poluvreme faze  $\alpha$  4 minuta, faze  $\beta$  36 minuta i faze  $\gamma$  (terminalna) između 11,1 i 17,5 h, kada se uzorkuje do 24 sata. Dodatna studija koja je procenjivala farmakokinetiku docetaksela u sličnim dozama (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>) kod pacijenata, ali u dužem vremenskom intervalu (preko 22 dana) otkrila je duže srednje terminalno poluvreme eliminacije između 91 i 120 sati. Kasna faza je delom posledica relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog prostora.

### Distribucija

Posle primene doze od 100 mg/m<sup>2</sup> putem jednosatne infuzije, dobijena je srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi od 3,7 mikrograma/mL, sa odgovarajućom PIK od 4,6 h.mikrogram/mL. Srednja vrednost za ukupni klirens bila je 21 L/h/m<sup>2</sup>, a za volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 113 L. Interindividualne varijacije ukupnog klirensa bile su oko 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

### Eliminacija

Kod tri pacijenta sa karcinomom sprovedena je studija sa <sup>14</sup>C-docetakselom. Docetaksel se izlučivao urinom i fecesom posle oksidativnog metabolizma tercijerne butil estarske grupe posredstvom citohroma P450, 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 u fecesu izluči se u prvih 48 sati, u obliku glavnog neaktivnog metabolita, i 3 manja neaktivna metabolita i veoma male količine nepromenjenog leka.

### Posebne populacije

#### *Uzrast i pol*

Populaciona farmakokinetička analiza docetaksela sprovedena je kod 577 pacijenata. Farmakokinetički parametri procenjeni prema modelu bili su veoma blizu onima iz studije faze I. Farmakokinetika docetaksela se nije promenila zbog uzrasta ili pola pacijenata.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod malog broja pacijenata (n = 23), gde su kliničko-hemijski podaci pokazivali blago ili umereno oštećenje funkcije jetre (ALT, AST  $\geq$  1,5 x od gornje granice normalnih vrednosti i alkalna fosfataza  $\geq$  2,5 x od gornje granice normalnih vrednosti), ukupni klirens je bio smanjen u proseku za 27% (videti odeljak 4.2).

#### *Retencija tečnosti*

Klirens docetaksela nije bio promenjen kod pacijenata sa blagom do umerenom retencijom tečnosti, dok podaci za pacijente sa teškom retencijom tečnosti nisu dostupni.

### Kombinovana terapija

#### *Doksorubicin*

Kada se upotrebljava u kombinaciji, docetaksel ne utiče na klirens doksorubicina, kao ni na koncentracije doksorubicinola u plazmi (metabolit doksorubicina). Istovremena primena docetaksela, doksorubicina i ciklofosfamida nema uticaja na njihovu farmakokinetiku.

#### *Kapecitabin*

U studiji faze I u kojoj je procenjivano dejstvo kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela i obrnuto, pokazalo se da kapecitabin ne utiče na farmakokinetiku docetaksela ( $C_{max}$  i PIK), kao ni docetaksel na farmakokinetiku 5'-DFUR, relevantnog metabolita kapecitabina.

#### *Cisplatin*

Klirens docetaksela u kombinovanoj terapiji sa cisplatinom, bio je sličan onom nakon monoterapije. Farmakokinetički profil cisplatina, primenjenog kratko posle infuzije docetaksela sličan je onome kad se cisplatin daje sam.

#### *Cisplatin i 5-fluorouracil*

Kombinovana primena docetaksela, cisplatina i 5-fluorouracila kod 12 pacijenata sa solidnim tumorima, nije uticala na pojedinačnu farmakokinetiku tih lekova.

#### *Prednizon i deksametazon*

Uticaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela, primenjenog sa deksametazonom kao standardnom premedikacijom 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.

Docetaksel se pokazao mutagenim u *in vitro* mikronukleusnom testu i testu hromozomske aberacije na ćelijama CHO-K1, kao i u mikronukleusnom testu na miševima *in vivo*. Međutim, docetaksel nije izazvao mutagenost u *Ames* testu, kao ni u analizi CHO/HGPRT mutacije gena. Ovi rezultati su u skladu sa farmakološkom aktivnošću docetaksela.

Neželjena dejstva na testisima, primećena u ispitivanjima toksičnosti na glodarima, ukazuju da bi docetaksel mogao da umanja mušku plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Polisorbat 80

Etanol, bezvodni  
Limunska kiselina, bezvodna  
Voda za injekcije

## 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

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Bočica sa koncentratom za rastvor za infuziju je namenjena za jednokratnu upotrebu i mora se iskoristiti odmah nakon otvaranja. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja tokom upotrebe su odgovornost korisnika.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Potvrđena je fizičko-hemijska stabilnost pripremljenog rastvora za infuziju u kesama koje nisu od PVC-a, 6 sati na temperaturi do 25 °C i 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Infuzioni rastvor mora da se upotrebi u roku od 6 sati nakon pripreme (uključujući u to vreme i sat vremena intravenske primene infuzije).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaživanje se mora odvijati u kontrolisanim i aseptičnim uslovima i rastvor se mora primeniti odmah nakon pripreme. Ukoliko se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja tokom upotrebe su odgovornost korisnika.

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

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka i nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

### Docetaxel Corapharm, 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla (tip I) zapremine 5 mL, sa bromobutil gumenim čepom (obložen etilen-tetrafluoroetilenskim filmom) i aluminijumskim prstenom sa *flip-off* kapičicom (zelene boje). Bočica sadrži 1 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

### Docetaxel Corapharm, 80 mg/4 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla (tip I) zapremine 15 mL, sa bromobutil gumenim čepom (obložen etilen-tetrafluoroetilenskim filmom) i aluminijumskim prstenom sa *flip-off* kapičicom (zelene boje). Bočica sadrži 4 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

### Docetaxel Corapharm, 160 mg/8 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla (tip I) zapremine 20 mL, sa bromobutil gumenim čepom (obložen etilen-tetrafluoroetilenskim filmom) i aluminijumskim prstenom sa *flip-off* kapičicom (zelene boje). Bočica sadrži 8 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu 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 Corapharm je antineoplastični lek i kao što je slučaj sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, pri rukovanju i pripremi rastvora docetaksela potreban je oprez. Preporučuje se upotreba rukavica.

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

#### Priprema rastvora za intravensku upotrebu

##### Priprema rastvora za infuziju

**NE SMETE KORISTITI druge lekove docetaksela koji se sastoje od 2 bočice (koncentrat i rastvarač) sa ovim lekom (Docetaxel Corapharm, 20 mg/mL, 80 mg/4 mL i 160 mg/8 mL, koncentrat za rastvor za infuziju) koji sadrži samo 1 bočicu).**

**Lek Docetaxel Corapharm, 20 mg/mL, 80 mg/4 mL i 160 mg/8 mL, koncentrat za rastvor za infuziju NE zahteva prethodno razblaživanje sa rastvaračem, pa se stoga može odmah dodati u infuzioni rastvor.**

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

Ako se bočice čuvaju u frižideru, potreban broj kutija leka Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju ostaviti da stoje na temperaturi do 25 °C 5 minuta pre primene.

Možda će biti potrebno više od jedne bočice leka Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju kako bi se dobila potrebna doza za pacijenta. Koristeći građuisani špric sa 21G iglom, pod aseptičnim uslovima izvucite potrebnu količinu leka Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju.

**U bočicama leka Docetaxel Corapharm, 20 mg/mL, 80 mg/4 mL i 160 mg/8 mL koncentracija docetaksela je 20 mg/mL.**

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

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

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

Pripremljen rastvor za infuziju u kesi mora se upotrebiti u roku od 6 sati na temperaturi do 25 °C uključujući u to vreme i jednosatnu infuziju koja se daje pacijentu.



Kao i kod svih parenteralnih lekova, lek Docetaxel Corapharm, rastvor za infuziju se mora vizuelno proveriti pre upotrebe, a rastvore koji sadrže talog treba odbaciti.

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

CORAPHARM D.O.O.  
Venac Stepe Stepanovića 22  
Sombor

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

Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (20 mg/mL): 515-01-04532-20-001  
Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (80 mg/4 mL): 515-01-04533-20-001  
Docetaxel Corapharm, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (160 mg/8 mL): 515-01-04534-20-001

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

14.09.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2023.