

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: docetaksel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

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

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

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, viskoznan, blede žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom dojke

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

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

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

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

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

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

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

Nemikrocelularni karcinom pluća

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

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

Karcinom prostate

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

Adenokarcinom želuca

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

Karcinom glave i vrata

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

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).

Pri lečenju karcinoma prostate, kod istovremene primene prednizona ili prednizolona, preporučuje se premedikacija oralnim deksametazonom u dozi od 8 mg, 12 h, 3 h i 1 h pre infuzije docetaksela (videti odeljak 4.4).

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

Docetaksel se primenjuje kao jednosatna infuzija na svake tri nedelje.

Karcinom dojke

U adjuvantnoj terapiji operabilnog nodus-pozitivnog karcinoma dojke i operabilnog nodus-negativnog karcinoma dojke, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m^2 , primenjena 1 sat posle doksorubicina u dozi od 50 mg/m^2 i ciklofosfamida u dozi od 500 mg/m^2 , na svake 3 nedelje, tokom 6 ciklusa (TAC protokol) (videti takođe i Prilagođavanje doze u toku terapije).

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

U kombinaciji sa trastuzumabom, preporučena doza docetaksela je 100 mg/m^2 , na svake 3 nedelje, dok se trastuzumab primenjuje svake nedelje. U pivotalnom kliničkom ispitivanju inicijalna infuzija docetaksela primenjena je dan posle prve doze trastuzumaba. Naredne doze docetaksela primenjene su neposredno po završetku infuzije trastuzumaba, ukoliko je prethodnu dozu trastuzumaba pacijent dobro podneo. Za detalje u vezi sa doziranjem i primenom trastuzumaba, pogledajte Sažetak karakteristika leka za trastuzumab.

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

Nemikrocelularni karcinom pluća

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

Karcinom prostate

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

Adenokarcinom želuca

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

Karcinom glave i vrata

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

- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi radioterapija (TAX 323)

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

- Indukciona hemioterapija nakon koje sledi hemioradioterapija (TAX 324)

Za indukcionu terapiju kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim (tehnički neresektabilnim, sa malom verovatnoćom za uspešan hirurški zahvat i sa ciljem očuvanja organa) karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata (SCCHN), preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² primenjena kao jednosatna intravenska infuzija prvog dana, nakon koje sledi infuzija cisplatina u dozi od 100 mg/m², u trajanju od 30 minuta do 3 sata, a potom, od dana 1 do dana 4, kontinuirana infuzija 5-fluorouracila u dozi od 1000 mg/m² na dan. Ovakav režim se primenjuje na svake tri nedelje, u 3 ciklusa. Nakon hemioterapije, pacijenti treba da prime hemioradioterapiju.

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

Prilagođavanje doze u toku terapije

Opšte preporuke

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

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

Adjuvantna terapija kod karcinoma dojke

Kod pacijentkinja koje su u adjuvantnom lečenju karcinoma dojke primale docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC), treba razmotriti uvođenje primarne G-CSF profilakse. Kod pacijentkinja kod kojih se javila febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sledećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na 60 mg/m² (videti odeljke 4.4 i 4.8). Kod pacijentkinja kod kojih se javi stomatitis stepena 3 ili 4 treba smanjiti dozu na 60 mg/m².

U kombinaciji sa cisplatinom

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

U kombinaciji sa kapecitabinom

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

Za izmenu doze trastutumaba videti Sažetak karakteristika leka za trastuzumab.

U kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom

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

Toksičnost	Prilagođavanje doze
Dijareja 3. stepena	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%. Druga epizoda: zatim smanjiti dozu docetaksela za 20%.
Dijareja 4. stepena	Prva epizoda: smanjiti doze docetaksela i 5-FU za 20%. Druga epizoda: prekinuti terapiju.
Stomatitis/mukozitis 3. stepena	Prva epizoda: 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 ispitivanjima, kod pacijenata kod kojih se javila komplikovana neutropenija (uključujući produženu neutropeniju, febrilnu neutropeniju ili infekcije), preporuka je bila da se u svim narednim ciklusima profilaktički primenjuje G-CSF (npr. od 6 do 15 dana).

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka o primeni docetaksela u dozi od 100 mg/m² kao monoterapije, za pacijente kod kojih su vrednosti transaminaza (ALT i/ili AST) 1,5 puta veće od gornje granice normale (engl. *upper limit of the normal range*, ULN), a vrednosti alkalne fosfataze više od 2,5 puta veće od ULN, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² (videti odeljke 4.4 i 5.2). Za pacijente sa vrednostima serumskog bilirubina većim od gornje granice normale i/ili ALT i AST uvećane više od 3,5 puta u odnosu na gornju granicu normale, uz vrednosti alkalne fosfataze uvećane više od šest puta u odnosu na ULN, ne mogu se dati preporuke za smanjenje doze, a docetaksel ne bi trebalo primenjivati osim ako nije striktno indikovano.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Pacijenti starije životne dobi

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

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

Način primene

Za uputstvo o pripremi i primeni leka, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Pacijenati sa početnim brojem neutrofila <1500 ćelija/mm³.

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

U slučaju karcinoma prostate, premedikacija se sastoji od oralne primene deksametazona u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i 1 sat pre infuzije docetaksela (videti odeljak 4.2).

Hematologija

Najčešća neželjena reakcija na docetaksel je neutropenija. Najniža zabeležena vrednost (nadir) neutrofila javlja se sa medijanom od 7 dana, ali ovaj interval može, kod pacijenata koji su prethodno primali intenzivnu terapiju, biti i kraći. Kod svih pacijenata koji primaju docetaksel neophodna je učestala kontrola kompletne krvne slike. Pacijenti mogu ponovo da primaju docetaksel tek kad se broj neutrofila vrati na vrednost ≥ 1500 ćelija/mm³ (videti odeljak 4.2).

U slučaju da se tokom terapije docetakselom javi teška neutropenija (<500 ćelija/mm³ u periodu od sedam ili više dana) preporučuje se smanjenje doze u narednim ciklusima terapije ili primena odgovarajućih simptomatskih mera (videti odeljak 4.2).

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

Kod pacijenata lečenih docetakselom u kombinaciji sa doksorubicinom i ciklofosamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija ređe su se javljale ako su pacijenti primali primarnu G-CSF profilaksu. Kod pacijenta koji primaju TAC adjuvantnu terapiju za karcinom dojke treba razmotriti uzimanje primarne G-CSF profilakse, da bi se smanjio rizik od komplikovane neutropenije (febrilna neutropenija, produžena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Pacijente koji primaju TAC potrebno je strogo pratiti (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Gastrointestinalne reakcije

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa neutropenijom, posebno kod onih koji su pod rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija. Iako se u većini slučajeva javila u toku prvog ili drugog ciklusa lečenja koji sadrži docetaksel, enterokolitis se može razviti bilo kada i može dovesti do smrti već prilikom prvog dana pojave. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog ranih manifestacija ozbiljne gastrointestinalne toksičnosti (videti odeljke 4.2, 4.4 Hematologija i 4.8).

Reakcije preosetljivosti

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

Kožne reakcije

Uočena je pojava lokalizovanog eritema na koži ekstremiteta (dlanova i tabana) sa edemom, praćena deskvamacijom. Prijavljena je i pojava teških simptoma, kao što su erupcije praćene deskvamacijom, koji su doveli do privremenog ili potpunog prekida primene docetaksela (videti odeljak 4.2).

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

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata lečenih docetakselom u dozi od 100 mg/m² u monoterapiji, kod kojih su vrednostitransaminaza u serumu (ALT i/ili AST) uvećani više od 1,5 puta u odnosu na gornje granice normale, a istovremeno vrednosti alkalne fosfataze u serumu više od 2,5 puta veće od ULN, postoji veći rizik za razvoj teških neželjenih reakcija, kao što su smrt usled toksičnosti, uključujući sepsu i potencijalno fatalno

gastrointestinalno krvarenje, febrilnu neutropeniju, infekcije, trombocitopeniju, stomatitis i asteniju. Zbog toga, kod pacijenata sa povećanim vrednostima parametara funkcije jetre, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m², a parametre funkcije jetre treba odrediti na početku terapije, kao i pre svakog ciklusa (videti odeljak 4.2).

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

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Nervni sistem

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

Kardiotoksičnost

Kod pacijenata koji su primali docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom uočena je srčana insuficijencija, a posebno ako je terapija sledila posle hemioterapije antraciklinom (doksorubicin ili epirubicin). Ova pojava može biti umerenog do teškog intenziteta, a bila je povezana i sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

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

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

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

Poremećaji oka

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

Ostalo

Mere kontracepcije se moraju primenjivati u toku terapije i kod muškaraca i kod žena, a kod muškaraca i najmanje 6 meseci po okončanju terapije (videti odeljak 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 pacijentkinja kod kojih se javi komplikovana neutropenija (produžena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) potrebno je razmotriti primenu G-CSF i smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Gastrointestinalne reakcije

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

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

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

Leukemija

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

Pacijentkinje sa 4 i više pozitivnih limfnih čvorova

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

Pacijenti starije životne dobi

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

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

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

Pomoćne supstance

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

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

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

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

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

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

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Za vreme terapije potrebno je primenjivati efektivne metode kontracepcije.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja efekata na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Količina alkohola u ovom leku može oslabiti neophodne sposobnosti za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama (videti odeljak 4.4). Stoga, pacijente treba upozoriti na mogući uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog količine alkohola u ovom leku i neželjenih dejstava ovog leka i savetovati im da ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama ako dožive ova neželjena dejstva tokom terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila za sve indikacije

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

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

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

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

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

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

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

Sledeća neželjena dejstva su uočena često pri primeni docetaksela:

Poremećaji imunskog sistema

Reakcije preosetljivosti su se uglavnom javljale unutar nekoliko minuta od početka infuzije docetaksela i obično su bile blage do umerene. Najčešće prijavljeni simptomi bili su naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, osip sa svrabom ili bez njega, stezanje u grudima, bol u leđima, dispnea i groznica ili drhtavica. Teške reakcije ispoljavale su se hipotenzijom i/ili bronhospazmom ili generalizovanim osipom/eritemom (videti odeljak 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Primećene su reverzibilne kožne reakcije, koje su, po pravilu, blagog do umerenog intenziteta. Za ove reakcije bila je karakteristična pojava osipa, uključujući i lokalizovane erupcije najčešće na stopalima i šakama (uključujući i težak šaka/stopalo sindrom), ali i na rukama, licu ili grudnom košu, a često su bile udružene sa svrabom. Erupcije su se uglavnom javljale u periodu od nedelju dana nakon infuzije docetaksela. Ređe su prijavljeni teški simptomi, kao što su erupcije praćene deskvamacijom, što je retko vodilo obustavi ili potpunom prekidu terapije docetakselom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Teške promene na noktima karakterišu hipo- ili hiperpigmentacija a, ponekad, bol i oniholiza.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

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

Retencija tečnosti uključuje događaje kao što su periferni edem i, ređe, pleuralni izliv, perikardijalni izliv, ascites i povećanje telesne mase. Periferni edem obično počinje na donjim ekstremitetima i može da postane generalizovan, uz povećanje telesne mase za 3 kg ili više kilograma. Po učestalosti i težini, retencija tečnosti je kumulativna (videti odeljak 4.4).

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

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

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

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Poremećaji nervnog sistema

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Kardiološki poremećaji

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poremećaji nervnog sistema

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

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

Kardiološki poremećaji

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

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

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

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

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

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

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

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

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

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

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

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

Akutna leukemija/mijelodisplastični sindrom

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

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

Neutropenijske komplikacije

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

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

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

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

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

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija su se javile kod 17,2%, odnosno 13,5% pacijenata, nezavisno od primene G-CSF. G-CSF je primenjivan kao sekundarna profilaksa kod 19,3% pacijenata (10,7% ciklusa). Febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javile su se kod 12,1%, odnosno 3,4% pacijenata koji su primali profilaktički G-CSF, i kod 15,6%, odnosno 12,9% pacijenata kod kojih nije primenjena profilaksa sa G-CSF (videti odeljak 4.2).

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

- Indukciona hemioterapija praćena radioterapijom (TAX 323)

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

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

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

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

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

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

Iskustva nakon stavljanja leka u promet

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

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Poremećaji imunskog sistema

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

Reakcije preosetljivosti (nepoznate učestalosti) su prijavljene sa docetakselom kod pacijenata koji su prethodno imali reakcije preosetljivosti na paklitaksel.

Poremećaji nervnog sistema

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

Poremećaji oka

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

Poremećaji uha i labirinta

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

Kardiološki poremećaji

Prijavljeni su retki slučajevi infarkta miokarda.

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

Vaskularni poremećaji

Retko je prijavljen venski tromboembolijski događaj.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

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

Gastrointestinalni poremećaji

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

Prijavljeni su i retki slučajevi ileusa i opstrukcije creva.

Hepatobilijarni poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

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

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

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

Poremećaji metabolizma i ishrane

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

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, a inhibira njihovu razgradnju, što dovodi do značajnog smanjenja količine slobodnog tubulina. Vezivanje docetaksela za mikrotubule ne utiče na promenu broja protofilamenata.

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

Farmakodinamska dejstva

Docetaksel se pokazao citotoksičnim *in vitro*, u klonogenim ispitivanjima, prema različitim linijama tumorskih ćelija miša i ljudi, kao i prema sveže izdvojenim humanim tumorskim ćelijama. Docetaksel postiže velike intracelularne koncentracije sa dugim vremenom zadržavanja unutar ćelija. Pored toga, ustanovljeno je da docetaksel deluje i na neke, ali ne sve, ćelijske linije sa hiperekspimiranim p-glikoproteinom koji je kodiran genom za višestruku rezistenciju na lekove. *In vivo*, dejstvo docetaksela nije zavisno od rasporeda doziranja i ima širok spektar eksperimentalne antitumorske aktivnosti prema uznepredovalim presađenim tumorima kod miševa i ljudi.

Klinička efikasnost i bezbednost

Karcinom dojke

Lek Docetaxel Actavis 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 adjuvantno lečenje pacijentkinja uzrasta od 18 do 70 godina sa operabilnim, nodus-pozitivnim karcinomom dojke i vrednošću KPS (engl. *Karnofsky performance status*) $\geq 80\%$. Nakon stratifikovanja prema broju pozitivnih limfnih čvorova (1-3, 4+), 1491 pacijentkinja je randomizovana tako da prima ili docetaksel u dozi od 75 mg/m², 1 sat nakon doksorubicina u dozi od 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (grupa TAC), ili da prima doksorubicin u dozi od 50 mg/m², posle kojeg je sledio fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosamid 500 mg/m² (grupa FAC). Oba režima su primenjivana jednom na svake 3 nedelje, tokom 6 ciklusa. Docetaksel je primenjivan putem jednosatne infuzije, a ostali lekovi su primenjeni 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 profilaksu antibiotikom, odnosno ciprofloksacin oralno u dozi od 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 u dozi od 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 ju je 69% pacijentkinja koje su primale TAC, odnosno 72% pacijentkinja koje su primale FAC. Sprovedene su dve periodične analize i jedna konačna analiza. Prva periodična analiza je planirana 3 godine nakon trenutka kada je polovina ispitanica uključena u studiju. Druga periodična analiza je urađena posle ukupno 400 prijavljenih događaja preživljavanja bez znakova bolesti (DFS), što je dovelo 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). Utvrđivanje preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) je bio primarni parametar ishoda efikasnosti, a ukupno preživljavanje (OS) je bio sekundarni parametar ishoda efikasnosti.

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

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

Podgrupa pacijentkinja	Broj pacijentkinja	Preživljavanje bez znakova bolesti			Ukupno preživljavanje		
		Hazard ratio*	95% CI	p=	Hazard ratio*	95% CI	p=
Broj pozitivnih čvorova							
Ukupno	745	0,80	0,68-	0,0043	0,74	0,61-	0,0020
1-3	467	0,72	0,93	0,0047	0,62	0,90	0,0008
4+	278	0,87	0,58-	0,2290	0,87	0,46-	0,2746
			0,91			0,82	

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

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

Podaci iz multicentričnog, otvorenog, randomizovanog kliničkog ispitivanja podupiru primenu docetaksela za adjuvantno lečenje pacijenata sa operabilnim nodus-negativnim karcinomom dojke, prikladnih za lečenje hemioterapijom. 1060 pacijentkinja je randomizovano u grupe tako da prime ili docetaksel 75 mg/m² primenjen jedan sat nakon doksorubicina 50 mg/m² i ciklofosfamida 500 mg/m² (539 pacijentkinja u TAC grupi) ili doksorubicin 50 mg/m² nakon koga sledi fluorouracil 500 mg/m² i ciklofosamid 500 mg/m² (521 pacijentkinja u grupi FAC), kao adjuvantna terapija za operabilni nodus-negativni karcinom dojke kod pacijenata sa visokim rizikom relapsa prema kriterijumu St. Gallena 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 < 35 godina). Oba režima doziranja primenjivana su 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 i do 5 godina. Adjuvantna radioterapija primenjena je prema važećim smernicama institucija koje su učestvovala u studiji kod 57,3% pacijentkinja koje su primile TAC i 51,2% pacijentkinja koje su primile FAC.

Sprovedena je jedna primarna analiza i jedna dopunska analiza. Primarna analiza obavljena je kada su svi pacijenti prošli period praćenja duži od 5 godina (medijana vremena praćenja od 77 meseci). Dopunska analiza sprovedena je kada su svi pacijenti dostigli 10 godina (medijana vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci) praćenja (osim ako ranije nisu imali DFS događaj ili su prethodno bili izgubljeni za praćenje). Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) je bilo primarni parametar ishoda efikasnosti, a ukupno preživljavanje (OS) je bilo sekundarni parametar ishoda efikasnosti.

Pri medijani vremena praćenja od 77 meseci, pokazano je značajno produženje preživljavanja bez znakova bolesti u TAC grupi u poređenju sa pacijentima iz FAC grupe. Kod pacijentkinja lečenih u TAC grupi, rizik 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, pacijenti lečeni u TAC grupi imali su za 16,5% smanjenje rizika od relapsa u poređenju sa pacijentima 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 dokazano je značajno produženje ukupnog preživljavanja (OS) u TAC grupi, gde su pacijenti imali za 24% manji rizik od smrti u poređenju sa pacijentima 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 dve grupe.

Pri medijani vremena praćenja od 10 godina i 5 meseci, pacijenti lečeni u TAC grupi imali su za 9% smanjenje rizika od smrti u poređenju sa pacijentima 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, a 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 odnosu na FAC grupu ostao je nepromenjen.

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

Analize podgrupa-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
Ukupno	539	0,68	0,49-0,93
Starosna kategorija 1			
<50 godina	260	0,67	0,43-1,05
≥50 godina	279	0,67	0,43-1,05
Starosna kategorija 2			
<35 godina	42	0,31	0,11-0,89
≥35 godina	497	0,73	0,52-1,01
Status hormonskog receptora			
Negativan	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivan	344	0,62	0,4-0,97
Veličina tumora			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histološki stepen			
Stepen1(uključujući 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
Status menopauze			
Premenopauza	285	0,64	0,40-1
Postmenopauza	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Indeks rizika (TAC/FAC)	
Podgrupe	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-vrednost
Zadovoljena relativna indikacija za hemioterapiju ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Da	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin i ciklofosamid

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

PR = progesteronski receptor

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

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

Docetaksel u monoterapiji

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

Kod pacijentkinja sa prethodnom neuspešnom terapijom alkilujućim citostaticima, docetaksel je poreden sa doksorubicinom (75 mg/m² sveke 3 nedelje). Ne utičući na ukupno vreme preživljavanja (docetaksel 15 meseci prema 14 meseci sa doksorubicinom, p = 0,38) niti na vreme do pojave progresije bolesti (docetaksel 27 nedelja prema 23 nedelje sa doksorubicinom, p = 0,54), docetaksel je povećavao stoputerapijskog odgovora (52% prema 37%, p = 0,01) i skratio vreme do pojave odgovora (12 nedelja prema 23 nedelje, p = 0,007). Terapija docetakselom je prekinuta kod tri pacijentkinje (2%) zbog retencije tečnosti, dok je terapija doksorubicinom morala biti prekinuta kod 15 pacijentkinja (9%) zbog kardiotoksičnosti (tri slučaja fatalne kongestivne srčane insuficijencije).

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

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

Otvorena, multicentrična, randomizovana studija faze III sprovedena je sa ciljem da se izvrši poređenje monoterapijske primene docetaksela i paklitaksela u lečenju uznapredovalog karcinoma dojke kod pacijentkinja prethodno lečenih antraciklinima. Ukupno 449 pacijentkinja je randomizovano tako da su primale monoterapiju docetakselom 100 mg/m² u jednosatnoj infuziji ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m² u obliku trosatne infuzije. Oba terapijska režima su primenjivana svake 3 nedelje.

Ne utičući na primarni krajnji ishod ispitivanja, odnosno 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 medijana vremena preživljavanja (15,3 meseca prema 12,7 meseci, $p = 0,03$). Kod monoterapije docetakselom zabeleženo je više neželjenih dejstava stepena 3/4 (55,4%) nego kod monoterapije paklitakselom (23,0%).

Docetaksel u kombinaciji sa doksorubicinom

Jedna obimna randomizovana studija faze III, u kojoj je učestvovalo 429 pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke, koje prethodno nisu primale terapiju, sprovedena je u cilju poređenja efikasnosti primene doksorubicina (50 mg/m²) u kombinaciji sa docetakselom (75 mg/m²) (grupa AT) u odnosu na primenu doksorubicina (60 mg/m²) u kombinaciji sa ciklofosfamidom (600 mg/m²) (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 ovom ispitivanju u grupi AT, u odnosu na grupu AC bila je 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%), apsolutni pad LVEF $\geq 20\%$ (13,1% prema 6,1%), apsolutni pad LVFE $\geq 30\%$ (6,2% prema 1,1%). Smrt usled toksičnih efekata registrovana je 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 sličan i stabilan u toku terapije kao i praćenja.

Docetaksel u kombinaciji sa trastuzumabom

Primena docetaksela u kombinaciji sa trastuzumabom ispitivana je u terapiji pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke, čiji tumori imaju prekomernu ekspresiju HER2, a koje ranije nisu dobijale hemioterapiju za metastatsku bolest. U ispitivanju je 186 pacijentkinja randomizovano tako da primaju docetaksel (100 mg/m²) sa trastuzumabom ili bez njega; 60% pacijentkinja prethodno je primilo adjuvantnu terapiju na bazi antraciklina. Kombinacija docetaksela sa trastuzumabom bila je delotvorna, nezavisno od toga da li je prethodno primenjena adjuvantna terapija antraciklinima. Glavna test metoda za utvrđivanje pozitivnog HER2, korišćena u ovom pivotalnom ispitivanju, bila je imunohistoheмиjska (IHC) metoda. Za jedan manji deo pacijentkinja korišćena je metoda fluorescentne hibridizacije in situ (FISH). U ovom ispitivanju, 87% pacijentkinja je imalo bolest klasifikovanu kao IHC 3+, a 95% uključenih pacijentkinja imalo je bolest klasifikovanu kao IHC 3+ i/ili FISH-pozitivna. U sledećoj tabeli dati su sažeti rezultati efikasnosti:

Parametar	Docetaksel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaksel ¹ 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 (meseći) (95% CI)	30,5 ² (26,8-np)	22,1 ² (17,6-28,9)
---	--------------------------------	----------------------------------

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

¹Potpuna analiza (intent-to-treat)

²Procena medijane vremena preživljavanja

Docetaksel u kombinaciji sa kapecitabinom

Podaci dobijeni iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane studije faze III govore u prilog primeni docetaksela u kombinaciji sa kapecitabinom za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, posle neuspeha citotoksične hemioterapije, uključujući antracikline. U toj studiji, 255 pacijentkinja je randomizovano tako da primaju terapiju docetakselom (75 mg/m² kao jednosatna intravenska infuzija svake 3 nedelje) i kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno u periodu od dve nedelje, posle kojih sledi period od jedne nedelje bez terapije). Na monoterapiju docetakselom (100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svake 3 nedelje) randomizovano je 256 pacijentkinja. Preživljavanje je bilo bolje u grupi koja je primala kombinaciju docetaksela i kapecitabina, (p = 0,0126). Medijana preživljavanja bila je 442 dana (docetaksel + kapecitabin) prema 352 dana (samo docetaksel). Ukupna objektivna stopa odgovora u celokupnoj randomizovanoj populaciji pacijentkinja bila je (prema proceni istraživača) 41,6% (docetaksel + kapecitabin) prema 29,7% (samo docetaksel); p=0,0058. Vreme do progresije bolesti bilo je bolje u grupi na kombinaciji 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 uz radioterapiju 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/m², nego kod onih koji su dobijali najbolju potpornu terapiju (engl. *Best Supportive Care*, BSC). Stopa preživljavanja na nivou jedne godine bila je, takođe, značajno veća u grupi na docetakselu (40%), nego u grupi sa BSC (16%). U odnosu na pacijente koji su dobijali najbolju potpornu terapiju, pacijentima lečenim docetakselom (75 mg/m²) bilo je potrebno manje morfolinskih analgetika (p < 0,01), nemorfolinskih analgetika (p < 0,01), drugih sa bolešću povezanih lekova (p = 0,06), kao i radioterapije (p < 0,01).

Ukupna stopa odgovora bila je 6,8% kod pacijenata kod kojih je mogla da se izvrši procena, a medijana trajanja odgovora iznosila je 26,1 nedelja.

Docetaksel u kombinaciji sa preparatima platine kod pacijenata koji nisu primali hemioterapiju (chemotherapy-naive pacijenti)

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. Pacijenti su randomizovani tako da su primali ili docetaksel (T) 75 mg/m² u obliku jednosatne infuzije, nakon koje je odmah sledila terapija cisplatinom (Cis) 75 mg/m² tokom 30-60 minuta na svake 3 nedelje (TCis), docetaksel 75 mg/m² 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) u dozi od 25 mg/m² primenjen tokom 6-10 minuta 1., 8., 15. i 22. dana nakon čega je primenjen cisplatin 100 mg/m² 1. dana ciklusa koji se ponavljao svake 4 nedelje (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistička analiza
Ukupno preživljavanje (primarni ishod):			
Medijana preživljavanja (meseci)	11,3	10,1	<i>Hazard ratio</i> : 1,122 [97,2 CI: 0,937; 1,342]*
jednogodišnje preživljavanje (%)	46	41	Razlika u lečenju: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
dvogodišnje preživljavanje (%)	21	14	Razlika u lečenju: 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 lečenju: 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 ishodi uključivali su promene u bolu, opštu ocenu kvaliteta života na osnovu EuroQoL-5D, skali simptoma karcinoma pluća (engl. *Lung Cancer Symptom Scale*) i promene u Karnofsky statusa performansi (KPS). Rezultati ovih ishoda podržali su rezultate dobijene za primarne ishode.

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

Karcinom prostate

Bezbednost i efikasnost docetaksela u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom kod pacijenata sa metastatskim hormon-refraktornim karcinomom prostate procenjivani su u randomizovanoj, multicentričnoj studiji faze III. Ukupno 1006 pacijenata sa KPS \geq 60 bilo je randomizovano u sledeće terapijske grupe:

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

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

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

Ishod	Docetaksel svake 3 nedelje	Docetaksel svake nedelje	Mitoksantron svake 3 nedelje
Broj pacijenata	335	334	337
Medijana preživljavanje (meseći)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p- vrednost ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Broj pacijenata	291	282	300
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 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
p-vrednost*			

[†]Stratifikovani log-rank test

*Prag statističke značajnosti = 0,0175

** PSA – antigen specifičan za prostatu

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

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

Adenokarcinom želuca

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

= 0,0004). Ukupno preživljavanje je bilo značajno duže ($p = 0,0201$) u korist grupe na TCF, uz smanjenje rizika od smrtnosti od 22,7%. Rezultati efikasnosti sažeti su u sledećoj tabeli:

Efikasnost docetaksela u lečenju pacijenata sa adenokarcinomom želuca

Ishod	TCF n=221	CF 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 vremena preživljavanja (meseci) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
dvogodišnje 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 nakon medijane vremena praćenja od 41,6 meseci, više nije pokazivala statistički značajnu razliku, iako je ta razlika bila uvek u korist TCF grupe i pokazala je da se korist TCF grupe u poređenju sa CF jasno primećuje između 18. i 30. meseci praćenja.

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

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 ovoj studiji, 358 pacijenata sa inoperabilnim lokalno uznapredovalim SCCHN, sa SZO statusom performansi 0 ili 1 randomizovano je u jednu od dve terapijske grupe. Pacijenti u docetaksel grupi primali su docetaksel (T) 75 mg/m² praćeno sa cisplatinom (P) 75 mg/m² i 5-fluorouracilom (F) u dozi od 750 mg/m² na dan tokom 5 dana u vidu

kontinuirane infuzije. Ovakav režim je primenjivan svake tri nedelje tokom 4 ciklusa, pod uslovom da je tumor dao bar minimalan odgovor na terapiju ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno merene veličine tumora) nakon 2 ciklusa. Na kraju hemioterapije, nakon najmanje 4 nedelje, a najviše 7 nedelja, pacijenti kod kojih nije bilo progresije bolesti, primali su radioterapiju (RT) tokom 7 nedelja, a u skladu sa smernicama ustanove u kojoj su lečeni (TPF/RT). Pacijenti u poredbenoj grupi primali su cisplatin (P) 100 mg/m^2 , pa 5-fluorouracil (F) u dozi od 1000 mg/m^2 na dan tokom 5 dana. Ovaj režim je primenjivan svake 3 nedelje tokom 4 ciklusa, pod uslovom da je tumor dao bar minimalan odgovor na terapiju ($\geq 25\%$ smanjenje dvodimenzionalno merene veličine tumora) nakon 2 ciklusa. Na kraju hemioterapije, nakon najmanje 4 nedelje, a najviše 7 nedelja, pacijenti kod kojih nije bilo progresije bolesti, primali su radioterapiju (RT) tokom 7 nedelja, a u skladu sa smernicama ustanove u kojoj su lečeni (PF/RT). Radioterapija zahvaćene regije sprovedena je ili konvencionalnim frakcionisanjem (1,8 Gy – 2,0 Gy jednom dnevno, tokom 5 dana u nedelji do ukupne doze od 66-70 Gy) ili ubrzanom/hiperfrakcionisanom radioterapijom (dva puta dnevno sa minimalnim razmakom između frakcija od 6 sati, tokom 5 dana u nedelji). Ukupna preporučena doza zračenja bila je 70 Gy za ubrzani režim i 74 Gy za hiperfrakcionisani režim. Hirurška resekcija bila je dozvoljena posle hemioterapije, pre ili nakon radioterapije. Pacijenti u TPF grupi primali su antibiotsku profilaksu ciprofloksacinom u dozi od 500 mg oralno, dva puta dnevno u periodu od 10 dana, počev od 5.dana svakog ciklusa (ili ekvivalentnu profilaksu). Primarni ishod u ovoj studiji, preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), bilo je značajno duže u TPF grupi, nego u PF grupi, $p = 0,0042$ (medijana PFS: 11,4 prema 8,3 meseca), uz ukupnu medijanu vremena praćenja od 33,7 meseci. Ukupna medijana vremena preživljavanja je, takođe, bila značajno duža u TPF grupi, nego u PF grupi (medijana OS: 18,6 prema 14,5 meseci), uz 28% smanjenje rizika od smrtnosti, $p = 0,0128$. Rezultati efikasnosti prikazani su u sledećoj tabeli:

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

Ishod	Docetaxel+Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (meseci) (95% CI) Prilagođeni <i>hazard ratio</i> (95% CI) *p-vrednost	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medijana preživljavanja (meseci) (95% CI) <i>Hazard ratio</i> (95% CI) **p-vrednost	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najbolji ukupni odgovor na hemioterapiju (%) (95% CI) ***p-vrednost	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0.006	

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

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

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

**Log-rank test

****Chi-square* test

Parametri kvaliteta života

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

Parametri kliničke koristi

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

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

- Indukciona hemioterapija nekon koje sledi hemioradioterapija (TAX324)

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

Pacijenti u obe terapijske grupe su nakon indukciono hemioterapije primali hemioradioterapiju tokom 7 nedelja i to sa intervalom od najmanje 3 nedelje, a ne kasnije od 8 nedelja posle početka poslednjeg ciklusa

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

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

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

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

*neprilagođeni log-rank test

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

****Chi-square* test, nije prilagođen za višestruka poređenja

NA-nije primenljivo

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja docetaksela u svim podgrupama pedijatrijske populacije za karcinom dojke, nemikrocelularni karcinom pluća, karcinom prostate, karcinom želuca i karcinom glave i vrata, ne uključujući tip II i III slabo diferenciranog nazofaringelnog karcinoma (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetika docetaksela procenjivana je kod onkoloških pacijenata nakon primene doza od 20-115 mg/m² u studijama faze I. Kinetički profil docetaksela ne zavisi od doze i u skladu je sa troprostornim farmakokinetičkim modelom, pri čemu je poluvreme faze α 4 minuta, faze β 36 minuta i faze γ 11,1 sat. Kasna faza je, delom, posledica relativno sporog izlaska docetaksela iz perifernog prostora.

Distribucija

Posle primene doze od 100 mg/m² putem jednosatne infuzije, dostiže se srednja maksimalna koncentracija u plazmi od 3,7 mikrograma/mL, sa odgovarajućom PIK od 4,6 mikrogram.h/mL. Srednje vrednosti za ukupni telesni klirens bila je 21 L/h/m², a volumen distribucije u ravnotežnom stanju 113 L. Interindividualno variranje ukupnog klirensa iz organizma bilo je oko 50%. Docetaksel se više od 95% vezuje za proteine plazme.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Starost i pol

Populaciona farmakokinetička analiza docetaksela sprovedena je kod 577 pacijenata. Farmakokinetički parametri procenjeni pomoću modela bili su veoma slični parametrima procenjenim tokom studija faze I. Starost ili pol pacijenata nije uticala na farmakokinetiku docetaksela.

Oštećenje funkcije jetre

Kod malog broja pacijenata (n = 23), sa biohemijskim rezultatima koji ukazuju na oštećenje funkcije jetre blagog do umerenog intenziteta (ALT, AST \geq 1,5 x gornja granica normale, praćena vrednostima alkalne fosfataze \geq 2,5 x gornja granica normale), 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

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

Kapecitabin

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

Cisplatin

Klirens docetaksela primenjenog u kombinaciji sa cisplatinom, bio je sličan klirensu leka primenjenog u monoterapiji. Isto tako, farmakokinetički profil cisplatina, primenjenog odmah posle infuzije docetaksela, ne odstupa od farmakokinetičkog profila samog cisplatina.

Cisplatin i fluorouracil

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

Prednizon i deksametazon

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

Prednizon

Nije primećen uticaj prednizona na farmakokinetiku docetaksela.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal docetaksela nije ispitivan.

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

Neželjena dejstva na testisima, primećena u ispitivanjima toksičnosti na glodarima, ukazuju da bi docetaxel mogao da umanja plodnost kod muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

limunska kiselina, bezvodna
polisorbat 80
povidon
etanol, bezvodni

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:

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

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

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

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

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

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

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

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rastvora za intravensku primenu

Priprema rastvora za infuziju

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

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

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

Broj obnove dozvole:

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (20mg/mL): 515-01-04808-17-001

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

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

Datum prve dozvole:

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (20mg/mL): 13.03.2013.

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (80mg/4mL): 13.03.2013.

Datum obnove dozvole:

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (20mg/mL): 15.10.2018.

Docetaxel Actavis, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x (80mg/4mL): 15.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2018