

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**Docetaxel Pliva 20 mg**

**Docetaxel Pliva 80 mg**

koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Docetaxel Pliva 20 mg koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg docetaxela (bezvodnog). 1 ml koncentrata za otopinu sadrži 27,73 mg docetaxela.

Jedna bočica Docetaxel Pliva 80 mg koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 80 mg docetaxela (bezvodnog). 1 ml koncentrata za otopinu sadrži 27,73 mg docetaxela.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra, viskozna, žuta do smeđe-žuta otopina.

Otopina je bezbojna.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Karcinom dojke*

Docetaxel Pliva u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom indiciran je za adjuvantno liječenje bolesnika s:

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

U bolesnika s operabilnim karcinomom dojke s negativnim limfnim čvorovima, adjuvantnu terapiju treba ograničiti na one koji mogu primiti kemoterapiju u skladu s međunarodno utvrđenim kriterijima za primarnu terapiju karcinoma dojke u ranom stadiju (vidi poglavlje 5.1).

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

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

Docetaxel Pliva u kombinaciji s trastuzumabom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom dojke i povećano izraženim HER 2, koji nisu ranije primali kemoterapiju za metastatsku bolest.

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

#### *Karcinom ne-malih plućnih stanica*

Docetaxel Pliva je indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapređovalim ili metastatskim karcinomom ne-malih plućnih stanica nakon neuspjeha prethodne kemoterapije.

Docetaxel Pliva u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapređovalim ili metastatskim karcinomom ne-malih plućnih stanica, koji nisu ranije primali kemoterapiju za tu bolest.

#### *Karcinom prostate*

Docetaxel Pliva u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate koji ne reagira na hormonsko liječenje.

#### *Adenokarcinom želuca*

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

#### *Karcinom glave i vrata*

Docetaxel Pliva u kombinaciji sa cisplatinom i 5-fluorouracilom je indiciran za induksijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapređovalim karcinomom skvamoznih stanica glave i vrata.

### **4.2. Doziranje i način primjene**

Docetaxel se može primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu kemoterapije i to isključivo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu kemoterapije (vidi poglavlje 6.6).

### *Preporučena doza*

Kod karcinoma dojke, karcinoma ne-malih plućnih stanica, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata kao premedikacija primjenjuju se oralni kortikosteroidi poput deksametazona, u dozi od 16 mg/dan tokom 3 dana (primjerice, 8 mg dvaput dnevno), pri čemu premedikaciju treba započeti jedan dan prije primjene docetaxela, ako to nije kontraindicirano (vidi poglavlje 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hematološke toksičnosti, profilaktički se može primijeniti G-CSF. Za karcinom prostate, uz terapiju prednizonom ili prednizolonom, preporučeni režim premedikacije sadrži oralni deksametazon u dozi od 8 mg 12 sati, 3 sata i jedan sat prije infuzije docetaxela (vidi poglavlje 4.4).

Docetaxel se primjenjuje u obliku jednosatne infuzije svaka tri tjedna.

### *Karcinom dojke*

Za adjuvantno liječenje operabilnog karcinoma dojke s pozitivnim i negativnim limfnim čvorovima, preporučena doza docetaxela od  $75 \text{ mg/m}^2$  primjenjuje se 1 sat nakon doksorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$  i ciklofosfamida  $500 \text{ mg/m}^2$  svaka tri tjedna tokom 6 ciklusa (TAC protokol) (vidjeti također, Prilagodbe doze tokom liječenja).

Za liječenje bolesnica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke preporučena doza docetaxela u monoterapiji iznosi  $100 \text{ mg/m}^2$ . U prvoj liniji liječenja docetaxel se primjenjuje u dozi od  $75 \text{ mg/m}^2$  u kombinaciji s doksorubicinom ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

U kombinaciji s trastuzumabom preporučena doza docetaxela iznosi  $100 \text{ mg/m}^2$  svaka tri tjedna, dok se trastuzumab primjenjuje svaki tjedan. U ključnom kliničkom pokusu inicijalna infuzija docetaxela započela se primjenjivati dan nakon prve doze trastuzumaba. Sljedeće doze docetaxela primjenjivale su se odmah nakon završetka infuzije trastuzumaba, ako se prethodna doza trastuzumaba dobro podnosila. O dozi i primjeni trastuzumaba, pogledati sažetak opisa svojstva lijeka za trastuzumab.

U kombinaciji s kapecitabinom, preporučena doza docetaxela je  $75 \text{ mg/m}^2$  svaka tri tjedna, a u kombinaciji s kapecitabinom u dozi od  $1250 \text{ mg/m}^2$  dvaput dnevno (unutar pola sata nakon obroka) u trajanju od dva tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana pauze. Za izračunavanje doze kapecitabina prema površini tijela, pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

### *Karcinom ne-malih plućnih stanica*

Za bolesnike koji nisu prethodno primali kemoterapiju za karcinom ne-malih plućnih stanica preporučeni režim doziranja iznosi  $75 \text{ mg/m}^2$  docetaxela, nakon čega odmah slijedi infuzija

75 mg/m<sup>2</sup> cisplatina u trajanju kroz 30 do 60 minuta. Za liječenje nakon neuspjeha prethodne kemoterapije temeljene na platini, preporuča se doza od 75 mg/m<sup>2</sup> u monoterapiji.

#### *Karcinom prostate*

Preporučena doza docetaxela iznosi 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednizon ili prednizolon u dozi od 5 mg peroralno dva puta dnevno primjenjuje se kontinuirano (vidi poglavlje 5.1).

#### *Adenokarcinom želuca*

Preporučena doza docetaxela je 75 mg/m<sup>2</sup> u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi infuzija 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatine u trajanju od 1 do 3 sata (oboje samo prvi dan), Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana 24-satna infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m<sup>2</sup> po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna. Za primjenu cisplatina bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani. Profilaktički treba primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti (vidjeti također, Prilagodba doziranja tokom liječenja).

#### *Karcinom glave i vrata*

Bolesnici moraju primiti premedikaciju antiemeticima i biti primjereno hidrirani (prije i poslije primjene cisplatina). Profilaktički se može primijeniti G-CSF kako bi se smanjio rizik hematološke toksičnosti. U kliničkim ispitivanjima TAX 323 i TAX 324, svi bolesnici koji su primili docetaxel, profilaktički su primili i antibiotike.

- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi radioterapija (TAX 323)  
Za indukcijsko liječenje neoperabilnog, lokalno uznapredovalog karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN) preporučena doza docetaxela iznosi 75 mg/m<sup>2</sup> u obliku jednosatne infuzije, nakon čega slijedi jednosatna infuzija 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatina prvi dan. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracila 750 mg/m<sup>2</sup> po danu u trajanju od 5 dana. Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 4 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici moraju primiti radioterapiju.
- Indukcijska kemoterapija nakon koje slijedi kemoradioterapija (TAX 324)  
Za indukcijsko liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim (tehnički neodstranjivim, male vjerojatnosti kirurške izlječivosti, a s ciljem očuvanja organa) karcinomom

skvamoznih stanica glave i vrata (engl. SCCHN), preporučena doza docetaxela iznosi  $75 \text{ mg/m}^2$  i daje se kao jednosatna intravenska infuzija na prvi dan, nakon čega slijedi cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  primijenjen kao 30-minutna do 3-satna infuzija. Nakon završetka infuzije cisplatina slijedi kontinuirana infuzija 5-fluorouracilom  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  od prvog do četvrtog dana.

Liječenje se ponavlja svaka 3 tjedna kroz 3 ciklusa. Nakon kemoterapije bolesnici moraju primati kemoradioterapiju.

Za izmjene u doziranju cisplatina i 5-fluorouracila vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka tih lijekova.

### *Prilagodba doze tokom liječenja*

#### *Općenito*

Docetaxel treba primjenjivati kad je broj neutrofila  $\geq 1500 \text{ stanica/mm}^3$ .

Bolesnicima koji imaju febrilnu neutropeniju, broj neutrofila manji od  $500 \text{ stanica/mm}^3$  dulje od tjedan dana, teške ili kumulativne kožne reakcije ili tešku perifernu neuropatiju tokom liječenja docetaxelom, dozu docetaxela treba smanjiti sa  $100 \text{ mg/m}^2$  na  $75 \text{ mg/m}^2$  i/ili sa  $75 \text{ mg/m}^2$  na  $60 \text{ mg/m}^2$ . Ako se u bolesnika pri primjeni doze od  $60 \text{ mg/m}^2$  i dalje javljaju ove reakcije, liječenje treba prekinuti.

#### *Adjuvantno liječenje karcinoma dojke*

U bolesnika koje primaju docetaksel, doksorubicin i ciklofosamid (TAC) kao adjuvantnu terapiju u liječenju karcinoma dojke, treba razmotriti primarnu profilaksu s G-CSF. Bolesnicima u kojih se pojavi febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija, u svim sljedećim ciklusima treba smanjiti dozu docetaksela na  $60 \text{ mg/m}^2$  (vidjeti dio 4.4 i 4.8).. Bolesnicima u kojih se pojavi stomatitis stupnja 3 i 4 treba smanjiti dozu na  $60 \text{ mg/m}^2$ .

#### *Kombinacija s cisplatinom*

Bolesnicima koji početnu dozu docetaxela od  $75 \text{ mg/m}^2$  primaju u kombinaciji s cisplatinom i u kojih je najniži broj trombocita tokom prethodnog ciklusa liječenja iznosio  $< 250.000 \text{ stanica/mm}^3$ , u bolesnika koji su imali febrilnu neutropeniju ili u bolesnika s ozbiljnim nehematološkim toksičnim učincima, doza docetaxela u sljedećim ciklusima mora se smanjiti na  $65 \text{ mg/m}^2$ . Za prilagodbu doze cisplatina vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

### *Kombinacija s kapecitabinom*

- Za prilagodbe doziranja kapecitabina pogledati sažetak opisa svojstava tog lijeka.
- Bolesnicima u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 2, a prisutna je i u vrijeme sljedećeg ciklusa liječenja kombinacijom docetaxel/kapecitabin, treba odgoditi sljedeći ciklus dok se ne postigne stupanj 0-1, a nakon toga nastaviti sa 100 % originalne doze.
- Bolesnicima u kojih se drugi put pojavila toksičnost stupnja 2, ili u kojih se prvi put pojavila toksičnost stupnja 3, u bilo koje vrijeme liječenja, treba odgoditi terapiju sve dok se ne postigne stupanj 0-1, a nakon toga nastaviti liječenje docetaxelom 55 mg/m<sup>2</sup>.
- Za svaku sljedeću pojavu toksičnosti, ili bilo koju pojavu toksičnosti stupnja 4, potrebno je prekinuti terapiju docetaxelom.

Za modifikaciju doze trastuzumaba pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

### *Kombinacija s cisplatinom i 5-fluorouracilom*

Ako se unatoč primjeni G-CSF pojave epizode febrilne neutropenije, produljene neutropenije ili neutropenijske infekcije, dozu docetaxela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ako se nakon toga pojave epizode komplicirane neutropenije, dozu docetaxela trebalo bi smanjiti sa 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. U slučaju trombocitopenije stupnja 4 dozu docetaxela treba smanjiti sa 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Bolesnici ne bi smjeli primiti sljedeći ciklus docetaxela dok se broj neutrofila ne vrati na razinu od > 1500 stanica/mm<sup>3</sup>, a broj trombocita na > 100.000 stanica/mm<sup>3</sup>. Liječenje se mora prekinuti ako toksičnost potraje (vidi poglavlje 4.4).

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

<b>Toksičnost</b>	<b>Prilagodba doze</b>
Proljev stupnja 3	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20 % Druga epizoda: zatim smanjiti dozu docetaxela za 20%.
Proljev stupnja 4	Prva epizoda: smanjiti doze docetaxela i 5-FU za 20% Druga epizoda: prekinuti liječenje
Stomatitis/mukozitis	Prva epizoda: smanjiti dozu 5-FU za 20%.

stupnja 3	Druga epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Treća epizoda: smanjiti dozu docetaxela za 20%.
Stomatitis/mukozitis stupnja 4	Prva epizoda: prekinuti samo primjenu 5-FU u svim sljedećim ciklusima. Druga epizoda: smanjiti dozu docetaxela za 20%

Za prilagodbu doza cisplatine i 5-fluorouracila vidjeti sažetak opisa svojstava tih lijekova.

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

*Posebne skupine bolesnika:*

*Bolesnici s narušenom funkcijom jetre*

Prema farmakokinetičkim podacima za monoterapiju docetaxela u dozi od  $100 \text{ mg/m}^2$ , za bolesnike koji imaju povišene vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) više od 1,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN) i alkalne fosfataze više od 2,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, preporučena doza docetaxela je  $75 \text{ mg/m}^2$  (vidi poglavlje 4.4. i 5.2). Za bolesnike s vrijednostima serumskog bilirubina većim od gornje granice normalnih vrijednosti i/ili vrijednostima ALT i AST 3,5 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti te alkalnom fosfatazom više od 2,5 puta većom od gornje granice normalnih vrijednosti i bilirubinom više od 1 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti, nema preporuka za smanjenje doze te se docetaxel ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje bolesnika s adenokarcinomom želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST više od 1,5 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti te alkalnom fosfatazom više od 2,5 puta većom od gornje granice normalnih vrijednosti i bilirubinom više od 1 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti; za te bolesnike se ne preporuča smanjenje doze već se docetaxel ne smije primijeniti ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaxela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s narušenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost primjene i djelotvornost Docetaxel Pliva u nazofaringealnom karcinomu u djece starosti od 1 mjeseca do 18 godina nije još ustanovljena.

Nema relevantne primjene Docetaxel Pliva u pedijatrijskoj populaciji za indikacije karcinoma dojke, karcinoma nemalih stanica pluća, karcinoma prostate, karcinoma želuca i karcinoma glave i vrata, ne uključujući manje diferencirani nazofaringealni karcinom tipa II i III.

### *Starije osobe*

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

Docetaxel se ne smije primjenjivati u bolesnika s početnom vrijednošću neutrofila  $< 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel se ne smije primjenjivati u trudnica niti dojilja.

Docetaxel se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjima jetre (vidi poglavlje 4.4. i 4.2).

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za karcinome dojke i karcinome ne-malih plućnih stanica premedikacija se sastoji od oralnog kortikosteroida, poput 16 mg deksametazona dnevno (8 mg dvaput dnevno) tokom tri dana s početkom primjene jedan dan prije primjene docetaxela, osim u slučaju kad je to kontraindicirano. To može smanjiti incidenciju i jačinu zadržavanja tekućine kao i težinu reakcija preosjetljivosti. Za karcinom prostate premedikacija se provodi s peroralnim deksametazonom od 8 mg, 12 sati, 3 sata i 1 sat prije infuzije docetaxela (vidi poglavlje 4.2).

### *Hematologija*

Neutropenija je najčešća nuspojava docetaxela. Najniža razina neutrofila pojavljuje se u prosjeku nakon 7 dana, iako taj interval može biti kraći u bolesnika koji su ranije primali vrlo visoke terapijske doze. Često se mora kontrolirati kompletna krvna slika u svih bolesnika koji primaju docetaxel. Bolesnici se mogu ponovno liječiti docetaxelom kad se broj neutrofila vrati na razinu  $\geq 1500$  stanica/mm<sup>3</sup> (vidi poglavlje 4.2).

U slučajevima teške neutropenije ( $< 500$  stanica/mm<sup>3</sup> u trajanju od sedam dana ili dulje) za vrijeme liječenja docetaxelom, preporuča se smanjenje doze u sljedećim ciklusima liječenja ili primjena odgovarajućih simptomatskih mjera (vidi poglavlje 4.2).

U bolesnika liječenih docetaxelom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (TCF), febrilna neutropenija i neutropenijska infekcija javljale su se s manjom učestalošću kad su bolesnici profilaktički primali G-CSF. Bolesnici liječeni s TCF moraju profilaktički primati G-CSF da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TCF moraju biti pod stalnim nadzorom (vidi poglavlje 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih docetaxelom u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC), febrilna neutropenija i/ili neutropenijska infekcija rjeđe su zabilježene ako su bolesnici dobivali primarnu G-CSF profilaksu. U bolesnika liječenih s TAC adjuvantnom terapijom treba razmotriti primjenu primarne G-CSF profilakse da bi se smanjio rizik od komplicirane neutropenije (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija). Bolesnici koji primaju TAC moraju biti pod stalnim nadzorom (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

### *Reakcije preosjetljivosti*

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog reakcija preosjetljivosti, pogotovo tokom prve i druge infuzije. Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti unutar nekoliko minuta nakon početka primjene infuzije docetaxela, pa treba imati dostupnu opremu i sredstva za liječenje hipotenzije i bronhospazma. Ako se reakcije preosjetljivosti pojave u obliku blagih znakova, poput crvenila praćenog osjećajem vrućine ili lokalnih reakcija na koži, to ne zahtijeva prekid terapije. Međutim, kod pojave teških reakcija poput teške hipotenzije, bronhospazma ili generaliziranog osipa/eritema potrebno je odmah prekinuti primjenu docetaxela i primijeniti

odgovarajuće liječenje. Bolesnici u kojih su se razvile teške reakcije preosjetljivosti ne smiju se ponovo liječiti docetaxelom.

#### *Kožne reakcije*

Primijećen je lokalizirani eritem na koži ekstremiteta (na dlanovima i tabanima) s edemom popraćenim deskvamacijama. Zabilježeni su teški simptomi u obliku erupcija praćeni deskvamacijom koji su uzrokovali prekid ili prestanak terapije docetaxelom (vidi poglavlje 4.2).

#### *Retencija tekućine*

Bolesnike s teškom retencijom tekućine, poput pleuralnog i perikardijalnog izljeva te ascitesa, treba pažljivo nadzirati.

#### *Bolesnici s narušenom funkcijom jetre*

U bolesnika koji su primali docetaxel u dozi od  $100 \text{ mg/m}^2$  kao jedinu terapiju te imali vrijednosti transaminaza (ALT i/ili AST) u serumu više od 1,5 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti, te serumsku alkalnu fosfatazu više od 2,5 puta veću od gornje granice normalnih vrijednosti, postoji veći rizik od razvoja teških nuspojava poput toksične smrti uključujući sepsu i gastrointestinalno krvarenje koje može biti fatalno, febrilne neutropenije, infekcija, trombocitopenije, stomatitisa i astenije. Stoga, preporučena doza docetaxela u tih bolesnika s povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije (LFTs) iznosi  $75 \text{ mg/m}^2$ , a testove funkcije jetre treba učiniti prije početka terapije i prije svakog sljedećeg ciklusa (vidi poglavlje 4.2).

U bolesnika s razinama serumskog bilirubina većim od gornje granice normalnih vrijednosti i/ili ALT i AST više od 3,5 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti te serumskom alkalnom fosfatazom više od 6 puta većom od gornje granice normalnih vrijednosti, nema preporuka za smanjenje doze i docetaxel se ne smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Iz ključnog kliničkog ispitivanja kombinacije s cisplatinom i 5-fluorouracilom za liječenje adenokarcinoma želuca, isključeni su bolesnici s ALT i/ili AST više od 1,5 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti te alkalnom fosfatazom više od 2,5 puta većom od gornje granice normalnih vrijednosti i bilirubinom više od 1 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti. Za te bolesnike nema preporuka za smanjenje doze i docetaxel se ne

smije primijeniti osim ako to nije striktno indicirano. Nema podataka o primjeni docetaxela u kombiniranoj terapiji u bolesnika s narušenom funkcijom jetre u ostalim indikacijama.

#### *Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega*

Ne postoje dostupni podaci o liječenju docetaxelom bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega.

#### *Nervni sistem*

Razvoj teške periferne neurotoksičnosti zahtijeva smanjenje doze (vidi poglavlje 4.2).

#### *Srčana toksičnost*

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

Bolesnicima koji su kandidati za liječenje docetaxelom u kombinaciji s trastuzumabom treba obaviti osnovne pretrage srčane funkcije. Tokom liječenja treba nastaviti kontrolirati srčanu funkciju (npr. svaka tri mjeseca) kako bi se lakše identificirali bolesnici u kojih se može razviti poremećaj srčane funkcije. Detaljnije informacije pogledati u sažetku opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

#### *Ostalo*

Kontracepcijska sredstva treba primjenjivati za vrijeme liječenja i najmanje tri mjeseca nakon prekida liječenja.

Dodatna upozorenja za primjenu u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke

#### *Komplicirana neutropenija*

Bolesnicima u kojih se pojavila komplicirana neutropenija (produljena neutropenija, febrilna neutropenija ili infekcija) treba razmotriti primjenu G-CSF i smanjenje doze (vidi poglavlje 4.2.).

#### *Gastrointestinalne reakcije*

Simptomi poput rane pojave boli i osjetljivosti u trbuhu, vrućice, proljeva s ili bez neutropenije, mogu biti rani znaci teške gastrointestinalne toksičnosti koju treba brzo procijeniti i liječiti.

#### *Kongestivno zatajivanje srca*

Tokom liječenja a i kasnijeg praćenja bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma kongestivnog srčanog zatajivanja. U bolesnika liječenih TAC režimom zbog karcinoma dojke s pozitivnim limfnim čvorovima, pokazalo se da je rizik od kongestivnog srčanog zatajenja veći tijekom prve godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

#### *Leukemija*

U bolesnika liječenih docetaxelom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (TAC) rizik od odgođene mijelodisplazije ili mijeloične leukemije zahtijeva hematološko praćenje.

#### *Bolesnici s 4 i više pozitivnih limfnih čvorova*

S obzirom na to da korist liječenja uočena u bolesnika s četiri i više pozitivnih limfnih čvorova nije bila statistički značajna u pogledu preživljenja bez znakova bolesti (DFS) i ukupnog preživljenja (OS), pozitivan omjer koristi i rizika TAC protokola u bolesnika s četiri i više pozitivnih limfnih čvorova nije potpuno dokazan u konačnoj analizi rezultata (vidjeti dio 5.1).

#### *Stariji bolesnici*

Podaci o primjeni docetaksela u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom za bolesnike starije od 70 godina su ograničeni.

Od 333 bolesnika koji su docetaxel primali svaka tri tjedna u studiji liječenja karcinoma prostate, 209 bolesnika imalo je 65 godina ili više, a 68 bolesnika bilo je starije od 75 godina. U bolesnika koji su docetaxel primali svaka tri tjedna, incidencija promjena na noćima povezanih s uzimanjem lijeka bila je  $\geq 10\%$  viša u bolesnika od 65 godina ili starijih u usporedbi s mladim bolesnicima. Incidencija vrućice, proljeva, anoreksije i perifernog edema povezanih s uzimanjem lijeka bila je  $\geq 10\%$  viša u bolesnika od 75 godina i starijih u odnosu na mlade od 65 godina.

Od 300 bolesnika (221 bolesnik u fazi III ispitivanja i 79 bolesnika u fazi II ispitivanja) liječenih s docetaxelom u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom u studiji koja je

uključivala bolesnike s karcinomom želuca, njih 74 je imalo 65 ili više godina, a 4 ih je imalo 75 ili više godina. Incidencija ozbiljnih nuspojava bila je veća u starijih bolesnika u odnosu na mlađe. Incidencija sljedećih nuspojava (svi stupnjevi): letargija, stomatitis, neutropenijska infekcija bila je  $\geq 10\%$  veća u bolesnika koji su imali 65 ili više godina u odnosu na mlađe bolesnike. Stariji bolesnici liječeni s TCF trebaju biti pod stalnim nadzorom.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

*In vitro* ispitivanja pokazala su da metabolizam docetaxela može promijeniti istodobna primjena sastojaka koji induciraju, inhibiraju ili se metaboliziraju (i tako kompetitivno mogu inhibirati enzim) s pomoću citokroma P450-3A, kao što su ciklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromicin i troleandomicin. Kao rezultat, potreban je povećani oprez pri istodobnom liječenju bolesnika tim lijekovima zbog mogućnosti značajne interakcije.

Docetaxel se izrazito veže za proteine ( $> 95\%$ ). Iako mogućnost interakcije docetaxela s istodobnom primjenom drugih lijekova *in vivo* nije formalno ispitana, *in vitro* interakcije s tvarima koje se čvrsto vezuju za proteine, poput eritromicina, difenhidramina, propranolola, propafenona, fenitoina, salicilata, sulfametoksazola i natrijevog valproata, nisu utjecale na vezanje docetaxela za proteine. Osim toga, deksametazon nije utjecao na vezanje docetaxela za proteine. Docetaxel nije utjecao na vezanje digitoksina.

Istodobna primjena docetaxela, doksorubicina i ciklofosfamida ne utječe na njihovu farmakokinetiku. Ograničeni podaci iz jedine nekontrolirane studije ukazivali su na interakciju između docetaxela i karboplatina. U primjeni s docetaxelom, klirens karboplatina bio je oko 50% veći u odnosu na vrijednosti koje su ranije zabilježene u monoterapiji karboplatinom.

Farmakokinetika docetaxela u prisustvu prednizona ispitivala se u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate. Docetaxel se metabolizira s pomoću CYP3A4 dok je poznato da prednizon inducira CYP3A4. Nije zabilježen statistički značajan učinak prednizona na farmakokinetiku docetaxela.

Kad se docetaxel kombinirao s ritonaviirom prijavljeni su klinički slučajevi koji upućuju na povećanje toksičnosti docetaxela. Mehanizam odgovoran za ovu interakciju je ritonaviirom uzrokovana inhibicija CYP3A4 enzima, glavnog izoenzima uključenog u metabolizam

docetaksela. Temeljem ekstrapolacije rezultata farmakokinetičke studije s ketokonazolom na 7 bolesnika, treba razmotriti smanjenje doze docetaksela za 50% ako bolesnici trebaju istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 kao što su azolni antifungici, ritonavir i neki makrolidi (klaritromicin, telitromicin).

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

##### **Trudnoća**

Nema podataka o primjeni lijeka u trudnica. Docetaxel je pokazao embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića i štakora, i smanjenje plodnosti u štakora. Kao i drugi citostatici, docetaxel može oštetiti fetus kada se daje trudnicama. Docetaxel se, stoga, ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako to nije striktno indicirano. Ženama fertile dobi koje primaju docetaxel, mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću, te da u slučaju da se to dogodi odmah obavijeste svog liječnika.

##### **Dojenje**

Docetaxel je lipofilna tvar, ali nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, za vrijeme liječenja docetaxelom dojenje se mora prekinuti.

##### **Plodnost**

Potrebno je koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja.

Neklinička ispitivanja pokazuju da docetaxel ima genotoksične učinke i da može utjecati na plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

Stoga se, muškarcima liječenim docetaxelom, savjetuje da ne začinju dijete do 6 mjeseci nakon završetka liječenja i da potraže savjet o konzervaciji sperme prije započinjanja liječenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

#### **4.8. Nuspojave**

Sažetak profila sigurnosti primjene lijeka za sve indikacije

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom docetaxela zabilježene su u:

- 1312 bolesnika koji su primali 100 mg/m<sup>2</sup> i 121 bolesnika koji su primali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxela kao monoterapiju,
- 258 bolesnika koji su primali docetaxel u kombinaciji s doksorubicinom,
- 406 bolesnika koji su primali docetaxel u kombinaciji s cisplatinom,
- 92 bolesnika koji su primali docetaxel u kombinaciji s trastuzumabom,
- 255 bolesnika koji su primali docetaxel u kombinaciji s kapecitabinom,
- 332 bolesnika koji su primali docetaxel u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 1276 bolesnika (744 u TAX 316 i 532 u GEICAM 9805 studiji) koji su primali docetaxel u kombinaciji s doksorubicinom i ciklofosfamidom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 300 bolesnika s adenokarcinomom želuca (221 bolesnik u fazi III studije i 79 bolesnika u fazi II) koji su primali docetaxel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem),
- 174 i 251 bolesnika s karcinomom glave i vrata koji su primali docetaxel u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom (prikazani su klinički značajni štetni događaji povezani s liječenjem).

Te su reakcije opisane prema kriterijima „NCI Common Toxicity Criteria“ (stupanj 3 = G 3, stupanj 3-4 = G 3/4, stupanj 4 = G4) i terminima „COSTART“ i „MedDRA“. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće prijavljene nuspojave samog docetaxela su: neutropenija [koja je bila reverzibilna i nije bila kumulativna; medijan javljanja najnižih vrijednosti je bio 7 dana, a medijan trajanja teške neutropenije ( $< 500$  stanica/mm<sup>3</sup>) je bio 7 dana], anemija, alopecija, mučnina, povraćanje, stomatitis, proljev i astenija. Težina nuspojava docetaxela može se povećati kada se docetaxel daje u kombinaciji s drugim citostaticima.

Za kombinaciju s trastuzumabom prikazane su nuspojave (svi stupnjevi) zabilježene u  $\geq 10\%$  bolesnika. Zabilježena je povećana incidencija ozbiljnih štetnih događaja (40% prema 31%) i