

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 10 mg docetaxelu.

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu (10 mg/ml).

Každá 8 ml injekčná liekovka obsahuje 80 mg bezvodého docetaxelu (10 mg/ml).

Každá 16 ml injekčná liekovka obsahuje 160 mg bezvodého docetaxelu (10 mg/ml).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 265 mg etanolu (alkohol), čo zodpovedá 26 objemovým %.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

pH 3,0 – 4,5, bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Docetaxel Sandoz v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom sa indikuje na adjuvantnú liečbu pacientok:

- s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami
- s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami

U pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami sa má adjuvantná liečba obmedziť iba na pacientky spôsobilé na podanie chemoterapie v súlade s medzinárodne stanovenými kritériami pre primárnu terapiu skorého karcinómu prsníka (pozri časť 5.1).

Docetaxel Sandoz v kombinácii s doxorubicínom sa indikuje na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktoré sa predtým nepodrobili cytotoxickej liečbe tohto stavu.

Docetaxel Sandoz v monoterapii je indikovaný na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej terapie. Predchádzajúca liečba mala obsahovať antracyklíny alebo alkylačné látky.

Docetaxel Sandoz v kombinácii s trastuzumabom je indikovaný na liečbu pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, u ktorých nádory nadmerne exprimujú HER2, a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie.

Docetaxel Sandoz v kombinácii s kapecitabínom je indikovaný na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie. Predchádzajúca liečba mala obsahovať antracyklíny.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Docetaxel Sandoz je indikovaný na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie.

Docetaxel Sandoz v kombinácii s cisplatinou je indikovaný na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

Karcinóm prostaty

Docetaxel Sandoz v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom prostaty, refraktérnym na hormonálnu liečbu.

Adenokarcinóm žalúdka

Docetaxel Sandoz v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie.

Karcinóm hlavy a krku

Docetaxel Sandoz v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom sa indikuje na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie docetaxelu sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom onkológa kvalifikovaného na podávanie protinádorovej chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Pre karcinóm prsníka a nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm žalúdka a karcinóm hlavy a krku premedikácia pozostáva z perorálnych kortikosteroidov, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg 2x denne), ktorý sa môže použiť, pokiaľ nie je kontraindikovaný (pozri časť 4.4) počas 3 dní, začínajúc 1 deň pred podaním docetaxelu. Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

Odporúčaná premedikácia pre metastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty pri súbežnom užívaní prednizónu alebo prednizolónu je dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Pre metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné použitie prednizónu alebo prednizolónu, je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Na zníženie rizika hematologickej toxicity možno profylakticky použiť G-CSF.

Docetaxel sa podáva vo forme jednodinovej infúzie každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

V adjuvantnej liečbe operabilného karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s negatívnymi uzlinami sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež „Úprava dávky v priebehu liečby“).

Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m²).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnom klinickom skúšaní sa iniciálna infúzia docetaxelu podala v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali ihneď po ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s kapecitabínom sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1 250 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne (v priebehu 30 minút po jedle) počas 2 týždňov s následnou 1-týždňovou prestávkou. Výpočet dávky kapecitabínu v závislosti od plochy tela si pozrite v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny počas 30 – 60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinóm prostaty

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m². Kontinuálne sa perorálne podáva prednizón alebo prednizolón 5 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1 až 3-hodinová infúzia (obidva lieky len v deň 1), potom nasleduje 750 mg/m² 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní, so začiatkom na konci infúzie cisplatiny. Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacientom musí byť podávaná premedikácia antiemetikami a príslušná hydratácia pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologickej toxicity sa má profylakticky použiť G-CSF (pozri taktiež „Úprava dávky v priebehu liečby“).

Karcinóm hlavy a krku

Pacient musí dostávať premedikáciu antiemetikami a vhodnú hydratáciu (pred a po podaní cisplatiny). Na zníženie rizika hematologickej toxicity možno použiť profylaktikum G-CSF. Všetci pacienti v ramene zahŕňajúcom docetaxel v štúdiách TAX 323 a TAX 324 dostávali antibiotickú profylaxiu.

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)
Na indukčnú liečbu neoperovateľného lokálne pokročilého skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m² ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m² 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento

režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neodstrániteľný, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m² ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1000 mg/m²/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

Informácie o úprave dávok cisplatiny a 5-fluóruracilu sú uvedené v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností liekov.

Úpravy dávkovania počas liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov $\geq 1\,500$ buniek/mm³. Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom buď objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ dlhšie ako jeden týždeň alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo závažná periférna neuropatia, má sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², má sa liečba prerušiť.

Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF u pacientok, ktoré sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC). Pacientkám, u ktorých sa vyskytne febrilná neutropénia a/alebo neutropenickej infekcia, sa má dávka docetaxelu znížiť na 60 mg/m² v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou a u ktorých bola najnižšia hodnota počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby $< 25\,000$ buniek/mm³ alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo pacientom so závažnými nehematologickými toxicitami, sa má v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávkovania cisplatiny sú uvedené v príslušnom súhrne charakteristických vlastností.

V kombinácii s kapecitabínom

- Úpravy dávky kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.
- Pacientom, u ktorých sa prvýkrát vyskytol 2. stupeň toxicity, ktorý pretrváva do času, kedy má nasledovať ďalšia liečba kombináciou docetaxel/kapecitabín, oddialte liečbu, až kým sa nedosiahne 0. alebo 1. stupeň a vráťte sa k 100 % pôvodnej dávke.
- Pacientom s druhým výskytom 2. stupňa toxicity alebo s prvým výskytom 3. stupňa toxicity kedykoľvek počas liečebného cyklu, oddialte liečbu, až kým sa nedosiahne 0. až 1. stupeň a potom pokračujte liečbou s docetaxelom 55 mg/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách 4. stupňa prestaňte docetaxel podávať.

Úpravy dávok trastuzumabu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek užívaniu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 60 na 45 mg/m². V prípade trombocytopenie 4. stupňa sa má dávka docetaxelu znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, až pokiaľ sa neupraví hladina neutrofilov na

> 1 500 buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm³. Ak tieto toxicity pretrvávajú, ukončíte liečbu. (Pozri časť 4.4).

Odporúčané úpravy dávok pre toxicity u pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (5-FU):

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka 3. stupňa	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Hnačka 4. stupňa	Prvá epizóda: znížte dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: prerušte liečbu.
Stomatitída/mukozitída 3. stupňa	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: ukončíte len podávanie 5-FU vo všetkých ďalších cykloch. Tretia epizóda: znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitída/mukozitída 4. stupňa	Prvá epizóda: ukončíte len podávanie 5-FU vo všetkých ďalších cykloch. Druhá epizóda: znížte dávku docetaxelu o 20 %.

Úpravy dávkovania cisplatinu a 5-fluóruracilu sú uvedené v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností.

V pivotných klinických skúšaní u pacientov so SCCHN, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (vrátane prolongovanej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie) sa odporúčalo použiť v každom nasledujúcom cykle ako profylaktické krytie podanie G-CSF (napr. v 6. - 15. deň).

Osobitné skupiny pacientov:

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of the normal range, ULN) a alkalickej fosfatázy na viac ako 2,5-násobok ULN, sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu > ULN a/alebo ALT a AST > 3,5-násobok ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 6-násobok ULN, nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávky a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotného klinického skúšania vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poruchou funkcie pečene dostupné žiadne informácie..

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená.

Podávanie docetaxelu u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

Na základe analýzy farmakokinetiky v tejto skupine pacientov nie sú pre týchto pacientov žiadne zvláštne pokyny pre použitie lieku. V kombinácii s kapecitabínom u pacientov vo veku 60 rokov a starších sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75 % (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

Spôsob podávania

Pre pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Docetaxel sa nesmie používať u pacientov s počiatočným počtom neutrofilov $< 1\,500$ buniek/ mm^3 .

Docetaxel sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.2 a 4.4).

Do úvahy sa musia vziať aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri karcinóme prsníka a nemalobunkovom karcinóme pľúc môže premedikácia perorálnymi kortikosteroidmi, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg 2x denne) počas 3 dní, začínajúc 1 deň pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie sú kontraindikované, znížiť výskyt a závažnosť retencie telesných tekutín a rovnako aj závažnosť hypersenzitívnych reakcií. Pri karcinóme prostaty je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred podaním infúzie docetaxelu (pozri časť 4.2).

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. Medián času, kedy dôjde k najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov bol 7 dní po podaní docetaxelu, ale u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou môže byť tento interval kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa má často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má pacientom znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu $\geq 1\,500$ buniek/ mm^3 (pozri časť 4.2).

V prípade ťažkej neutropénie (< 500 buniek/ mm^3 počas 7 alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF), sa febrilná neutropénia a neutropenická infekcia vyskytli v menšej miere, ak sa pacientom profylakticky podával G-CSF. Pacientom liečení TCF sa má profylakticky podávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF sa majú dôkladne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC) sa vyskytla febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacientky dostávali primárne profylakticky G-CSF. Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia) u pacientok, ktoré sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC). Pacientky liečené TAC majú byť dôsledne monitorované (pozri časti 4.2 a 4.8).

Gastrointestinálne reakcie

Odporúča sa opatrnosť u pacientov s neutropéniou, najmä s rizikom rozvoja gastrointestinálnych komplikácií. I keď sa väčšina prípadov vyskytla počas prvého alebo druhého cyklu liečby zahŕňajúcej docetaxel, enterokolitída sa môže rozvinúť kedykoľvek a mohla by viesť k smrti už v prvý deň nástupu. Pacienti majú byť pozorne sledovaní z dôvodu skorých prejavov závažnej gastrointestinálnej toxicity (pozri časti 4.2, 4.4 "Hematológia" a 4.8).

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní s ohľadom na hypersenzitívne reakcie, a to najmä počas prvej

a druhej infúzie. Hypersenzitívne reakcie sa môžu vyskytnúť počas niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii zariadenia na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Ak sa vyskytnú hypersenzitívne reakcie, menšie príznaky, ako sú návaly tepla alebo lokalizované kožné reakcie, nevyžadujú prerušenie liečby. Závažné reakcie, ako napríklad závažná hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaná vyrážka/erytém, si však vyžadujú okamžité prerušenie podávania docetaxelu a vhodnú liečbu. Pacientom, u ktorých sa vyvinuli závažné hypersenzitívne reakcie, sa nemá už podávať docetaxel. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali hypersenzitívnu reakciu na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku reakcie z precitlivenosti na docetaxel vrátane závažnejšej hypersenzitívnej reakcie. Títo pacienti majú byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

Kožné reakcie

Pozoroval sa lokalizovaný kožný erytém na končatinách (dlane rúk a chodidlá na nohách) spolu s edémom a následnou deskvamáciou. Zaznamenali sa závažné príznaky ako vyrážky s následnou deskvamáciou, čo viedlo k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časť 4.2).

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (Subcutaneous Adverse Reactions, SCARs), ako sú Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálne nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o príznakoch a prejavoch závažných kožných reakcií a majú byť pozorne sledovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa zvážiť ukončenie liečby docetaxelom.

Retencia tekutín

Pacienti so závažnou retenciou tekutín vo forme pleurálneho výpotku, perikardiálneho výpotku a ascitu sa majú pozorne monitorovať.

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s fatálnymi následkami. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali prípady radiačnej pneumonitídy.

V prípade, že sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne príznaky, pacienti sa musia starostlivo sledovať, okamžite vyšetriť a príslušne liečiť. Až kým sa nestanoví diagnóza, odporúča sa prerušenie liečby docetaxelom. Včasné použitie podporných liečebných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínos obnovenia liečby docetaxelom sa musí starostlivo zvážiť.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m², ktorí majú hladiny sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy vyšou ako 2,5-násobok ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov akými sú toxické úmrtie, vrátane sepsy a gastrointestinálneho krvácania, ktoré môže byť fatálne, febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopenia, stomatitída a asténia.

Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (liver function tests, LFTs) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu a hodnoty LFTs sa majú stanoviť pred začatím terapie a pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu > ULN a/alebo s hladinami ALT a AST > 3,5-násobok ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 6-násobok ULN, nie je možné odporučiť žiadne zníženie dávky a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotného klinického skúšania vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znižovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poruchou funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

O pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sú liečení docetaxelom, nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Nervový systém

Výskyt závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom sa pozorovalo zlyhávanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhávanie môže byť stredne závažné až závažné, prípadne končiacie smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa má počas liečby ďalej monitorovať (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať pacientky s rizikom vzniku srdcovej dysfunkcie. Viac podrobností sa uvádza v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovanom liečebnom režime, ktorý zahŕňa doxorubicín, 5-fluóruuracil a/alebo cyklofosfamid (pozri časť 4.8) bola hlásená ventrikulárna arytmia, vrátane ventrikulárnej tachykardie (niekedy fatálnej). Odporúča sa základné kardiologické vyšetrenie.

Poruchy oka

U pacientov liečených docetaxelom bol hlásený cystoidný makulárny edém (CME). Pacienti s poruchou zraku sa musia bezodkladne podrobiť kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CME, liečba docetaxelom sa musí ukončiť a začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Druhé primárne malignity

Pri podávaní docetaxelu v kombinácii s protikanceróznou liečbou, o ktorej je známe, že je spojená s druhými primárnymi malignitami, boli hlásené druhé primárne malignity. Druhé primárne malignity (vrátane akútnej myeloidnej leukémie, myelodysplastického syndrómu a non-Hodgkinovho lymfómu) sa môžu objaviť niekoľko mesiacov alebo rokov po liečbe obsahujúcej docetaxel. V súvislosti s týmito druhými primárnymi malignitami je potrebné pacientov monitorovať (pozri časť 4.8).

Syndróm lýzy tumoru

Po prvom alebo druhom cykle liečby docetaxelom bol hlásený syndróm lýzy tumoru (pozri časť 4.8). Pacienti s rizikom syndrómu lýzy tumoru (napr. s poruchou obličiek, hyperurikémiou, objemným nádorom, rýchlou progresiou) majú byť starostlivo sledovaní. Pred začatím liečby sa odporúča odstránenie dehydratácie a liečba vysokej hladiny kyseliny močovej.

Ostatné

Ženy vo fertiltom veku musia počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať antikoncepčné opatrenia. Muži musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

Je nutné vyhnúť sa súčasnému podávaniu docetaxelu so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol) (pozri časť 4.5).

Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

Pacientkám, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (pretrvávajúca neutropénia, febrilná neutropénia alebo infekcia) sa má zväziť podanie G-CSF a redukcia dávky (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne reakcie

Príznaky ako je skorá abdominálna bolesť a citlivosť, horúčka, hnačka s neutropéniou alebo bez nej môžu byť skorými prejavmi závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia sa bezodkladne posúdiť a liečiť.

Kongestívne zlyhávanie srdca (CHF)

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú u pacientok monitorovať príznaky kongestívneho zlyhávania srdca. U pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami liečenými režimom TAC sa zvýšené riziko CHF preukázalo počas prvého roka po liečbe (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pacientky s počtom pozitívnych uzlín 4 a viac

Keďže prínos zaznamenaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol pri prežívaní bez ochorenia (disease-free survival, DFS) a celkovom prežívaní (overall survival, OS) štatisticky významný, pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami sa v konej analýze úplne nepreukázal (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

K dispozícii sú iba obmedzené informácie o použití docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientov vo veku > 70 rokov.

Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne v štúdiu (TAX 327) karcinómu prostaty bolo 209 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 68 pacientov bolo starších ako 75 rokov.

U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtoch o $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol o $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z počtu 300 pacientov (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II) liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v štúdiu karcinómu žalúdka bolo 74 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 4 pacienti vo veku 75 alebo viac rokov. Výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vyšší u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi. Nasledujúce nežiaduce účinky (všetkých stupňov): letargia, stomatitída, neutropenická infekcia sa vyskytli v miere o $\geq 10\%$ vyššej u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Starší pacienti liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

Pomocné látky

Docetaxel Sandoz obsahuje etanol.

Tento liek obsahuje 265 mg etanolu (alkohol) v každom ml koncentrátu na infúzy roztok, čo zodpovedá 26 objemovým %. Množstvo v 1 ml tohto lieku zodpovedá 7 ml piva a 3 ml vína.

Dávka 100 mg/m² tohto lieku podávaná dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii približne 71 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne 11,8 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Štúdie *in vitro* ukázali, že metabolizmus docetaxelu môže byť modifikovaný súbežným podávaním látok, ktoré indukujú alebo inhibujú cytochróm P450-3A alebo sa ním metabolizujú (a teda sú schopné kompetitívnej inhibície enzýmu), ako sú napr. cyklosporín, terfenadín, ketokonazol, erytromycín a troleandomycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si súbežná liečba pacientov týmito liečivami vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu vyskytť nežiaducich reakcií docetaxelu zvýšiť. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnej liečbe silným CYP3A4 inhibítorom (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií so 7 pacientami súčasné podávanie docetaxelu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom vedie ku významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %. U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje CYP3A4 a prednizón, ako je známe, indukuje CYP3A4. Žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu sa nepozoroval.

Docetaxel sa výrazne viaže na proteíny (> 95 %). Napriek tomu, že sa prípadná interakcia docetaxelu so súbežne podávanými liečivami *in vivo* oficiálne neskúmala, väzbu docetaxelu na proteíny *in vitro* neovplyvnili interakcie s liečivami pevne viazanými na proteíny ako sú erytromycín, difenhydramín, propranolol, propafenón, fenytoín, salicyláty, sulfametoxazol a natriumvalproát. Ani podanie dexametazónu neovplyvnilo väzbu docetaxelu na proteíny. Docetaxel neovplyvňuje väzbu digitoxínu.

Súbežné podávanie docetaxelu, doxorubicínu a cyklofosfamidu neovplyvnilo ich farmakokinetiku. Obmedzené údaje z jednej nekontrolovanej štúdie poukázali na interakciu medzi docetaxelom a karboplatinou. V kombinácii s docetaxelom sa klírens karboplatiny zvýšil asi o 50 % v porovnaní s hodnotami, ktoré sa predtým zaznamenali u karboplatiny podávanej v monoterapii.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a muži liečení docetaxelom majú byť poučení, aby zabránili otehotneniu a nespodili dieťa a aby v prípade, že k tomu dôjde, okamžite informovali ošetrojúceho lekára.

Vzhľadom na genotoxické riziko docetaxelu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie. Muži musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel vykazoval embryotoxický a fetotoxický účinok u králikov a potkanov a znižoval fertilitu u potkanov. Docetaxel, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá, môže mať škodlivé účinky na plod, keď sa podáva tehotným ženám. Preto sa počas gravidity nesmie docetaxel podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

Ženám vo fertilnom veku, ktorým sa podáva docetaxel, sa má odporučiť, aby zabránili otehotneniu a ak by k otehotneniu došlo, okamžite o tom majú informovať ošetrojúceho lekára.

Dojčenie

Docetaxel je lipofilná látka, nie je však známe, či sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne nebezpečenstvo nežiaducich účinkov u dojčených detí, počas liečby docetaxelom sa dojčenie musí prerušiť.

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že docetaxel môže zmeniť mužskú fertilitu (pozri časť 5.3) Preto muži liečení docetaxelom musia pred začatím liečby vyhľadať odbornú radu ohľadom konzervácie spermii.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacienti by preto mali byť upozornení na možný vplyv množstva alkoholu v tomto lieku a nežiaducich účinkov tohto lieku na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje a odporúča sa, aby neviedli motorové vozidlá a neobsluhovali stroje, ak počas liečby majú tieto nežiaduce účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

Nežiaduce reakcie, ktoré možno alebo pravdepodobne súviseli s podávaním docetaxelu sa pozorovali u:

- 1 312 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² a u 121 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v monoterapii v dávke 75 mg/m².
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX 327), ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritéria toxicity) (3. stupeň = G3; 3. - 4 stupeň = G3/4; 4. stupeň = G4) a termínov COSTART a MedDRA. Frekvencie výskytu sa definujú ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie docetaxelu v monoterapii sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna, s mediánom času do poklesu na najnižie hodnoty 7 dní a s mediánom trvania závažnej neutropénie (< 500 buniek/mm³) 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, zvracanie, stomatitída, hnačka a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, keď sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými liečivami.

Pre kombináciu s trastuzumabom sa uvádzajú nežiaduce účinky (všetky stupne), ktoré sa zaznamenali vo ≥ 10 %. V porovnaní s monoterapiou docetaxelom bol v skupine s kombináciou s trastuzumabom zvýšený výskyt závažných nežiaducich účinkov (40 % oproti 31 %) a nežiaducich účinkov 4. stupňa (34 % oproti 23 %).

Pre kombináciu s kapecitabínom sa najčastejšie uvádzajú nežiaduce účinky súvisiace s liečbou (≥ 5 %), ktoré sa zaznamenali v klinickom skúšaní fázy III u pacientok s karcinómom prsníka, u ktorých zlyhala antracyklínová liečba (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

U docetaxelu sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie sa vo všeobecnosti objavili v priebehu niekoľkých minút od začiatku podávania infúzie docetaxelu a zvyčajne boli mierne až stredne závažné. Najčastejšie zaznamenanými príznakmi boli začervenanie, svrbiaca alebo nesvrbiaca vyrážka, tlak na hrudníku, bolesť chrbta, dýchavičnosť a horúčka alebo zimnica. Závažné reakcie sa prejavovali hypotenziou a/alebo bronchospazmom alebo generalizovanou vyrážkou/erytémom (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému:

Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne závažné neurosenzorické prejavy sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické príhody sa prejavujú hlavne slabosťou.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Pozorovali sa reverzibilné kožné reakcie, väčšinou sa hodnotili ako mierne až stredne závažné. Reakcie sa prejavili vo forme vyrážky vrátane lokalizovaných exantémov, hlavne na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné poškodenia nechťov sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Reakcie v mieste podania infúzie boli väčšinou mierne a pozostávali z hyperpigmentácie, zápalu, sčervenania alebo vysušenia kože, flebitídy alebo extravazácie a opuchu žily. Retencia tekutín zahŕňa periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa zvyčajne objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel 100 mg/m² v monoterapii

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie	Menej časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechtov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %) Asténia (závažná v 11,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie Nekardiálna bolesť na hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel 100 mg/m² v monoterapii

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Zriedkavé: krvácavé príhody spojené s trombocytopéniou 3. - 4. stupňa

Poruchy nervového systému:

Údaje o reverzibilitě sú dostupné asi u 35,3 % pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/m² v monoterapii. Účinky spontánne vymizli počas 3 mesiacov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi zriedkavé: do ukončenia štúdie bol jeden prípad alopecie ireverzibilný. 73 % kožných reakcií bolo reverzibilných v priebehu 21 dní.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Medián kumulatívnej dávky do ukončenia liečby bol vyšší ako 1 000 mg/m² a medián času do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (rozmedzie 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup stredne závažnej a závažnej retencie oneskorený (medián kumulatívnej dávky: 818,9 mg/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre docetaxel 75 mg/m² v monoterapii

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie
---	-------------------------------	-------------------------

Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 54,2 % G4) Anémia (v 10,8 % G3/4) Trombocytopénia (v 1,7 % G4)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 0,8 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 2,5 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 3,3 % G3/4) Stomatitída (v 1,7 % G3/4) Vracanie (v 0,8 % G3/4) Hnačka (v 1,7 % G3/4)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 0,8 % G3/4)	Poruchy nechtov (závažné v 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 12,4 %) Retencia tekutín (závažná v 0,8 %) Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie	Menej časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7 %); Anémia (G3/4: 9,4 %); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 0,4 % G3)	Periférna motorická neuropatia (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy srdca a srdcovej		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	

činnosti			
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzostup AST (< 1 %); G3/4 vzostup ALT (< 1 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie	Menej časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 5,7 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 51,5 % G4) Anémia (v 6,9 % G3/4) Trombocytopénia (v 0,5 % G4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 2,5 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 3,7 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Horúčka (v 1,2 % G3/4)	Reakcie v mieste podania infúzie Boleť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (2,1 %) Vzostup ALT G3/4 (1,3 %)	Vzostup AST G3/4 (0,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (0,3 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Febrilná neutropénia (vrátane neutropénie spojenej s horúčkou a použitím antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia, bolesť hlavy, dysgeúzia, hypoestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť, nazofaryngitída, dyspnoe, kašeľ, rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, hnačka, vracanie, zápcha, stomatitída, dyspepsia, abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia, erytém, vyrážka, poruchy nechtov	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť kostí, bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, periférny edém, pyrexia, únava, zápal slizníc, bolesť, ochorenie podobné chrípke, bolesť na hrudníku, zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hmotnosti	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Symptomatiké kardiálne zlyhávanie sa zaznamenalo u 2,2 % pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených samotným docetaxelom. V skupine s kombináciou docetaxel plus trastuzumab 64 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu antracyklínovú adjuvantnú liečbu v porovnaní s 55 % takýchto pacientov v skupine s docetaxelom v monoterapii.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi časté: U pacientov, ktorým sa podávala kombinácia trastuzumab plus docetaxel sa zvýšila hematologická toxicita v porovnaní s docetaxelom v monoterapii (v 32 % neutropénia 3. - 4. stupňa oproti 22 %, podľa NCI-CTC kritérii). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97 % pacientov, u 76 % 4. stupňa na základe najnižších hodnôt krvného obrazu. U pacientov liečených kombináciou trastuzumab plus docetaxel sa tiež zvýšil výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy (23 % oproti 17 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s kapecitabínom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopenia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závraty Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného	Syndróm ruka-noha (v	Dermatitída

tkaniva	24 % G3/4) Alopécia (v 6 % G3/4) Poruchy nechťov (v 2 % G3/4)	Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4) Zmena farby nechťov Onycholýza (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Pyrexia (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri metastatickom kastročne rezistentnom_karcinóme prostaty pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,3 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Anémia (v 4,9 % G3/4)	Trombocytopenia; (v 0,6 % G3/4) Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 0,6 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 1,2 % G3/4) Dysgeúzia (v 0 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (v 0,3 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (v 0 % G3/4) Dyspnoe (v 0,6 % G3/4) Kašeľ (v 0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 2,4 % G3/4) Hnačka (v 1,2 % G3/4) Stomatitída/Faryngitída (v 0,9 % G3/4) Vracanie (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechťov (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (v 0,3 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia (v 0,3 % G3/4) Myalgia (v 0,3 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava (v 3,9 % G3/4) Retencia tekutín (závažná v 0,6 %)	

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s

pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie	Menej časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,7 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenia (G3/4: 1,6 %); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6 %); Periférna senzorická neuropatia (v 0,1 % G3)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Hnačka (G3/4: 3,4 %); Zápcha (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: <0,1 %); Kožné poruchy (G3/4: 0,6 %); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7 %); Artralgia (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčného	Amenorea (G3/4: NA)		

systemu a prsníkov			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 10,0 %); Horúčka (G3/4: NA) Periférny edém (G3/4: 0,2 %)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0 %); Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

V štúdiu TAX316 sa periférna senzorickej neuropatia objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 84 pacientov (11,3 %) v ramene TAC a u 15 pacientov (2 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 10 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzorickej neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V štúdiu TAX316 sa u 26 pacientov (3,5 %) v ramene TAC a u 17 pacientov (2,3 %) v ramene FAC zaznamenalo kongestívne srdcové zlyhanie. Po vyše 30 dňoch liečby sa u všetkých pacientov s výnimkou jedného v každom ramene diagnostikovalo CHF. Dvaja pacienti v ramene TAC a 4 pacienti v ramene FAC zomreli na zlyhanie srdca.

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v ramene FAC vyvinulo kongestívne srdcové zlyhanie.

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti v TAC ramene CHF a dilatčná kardiomyopatia spôsobila úmrtie u jedného pacienta v ramene TAC a pozorovalo sa pretrvávanie CHF u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V štúdiu TAX316 sa u 687 zo 744 pacientov (92,3 %) v ramene TAC a u 645 zo 736 pacientov (87,6 %) v ramene FAC zaznamenala alopecia pretrvávajúca až do sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie.

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pretrvávanie alopecie pozorovalo u 29 pacientov (3,9 %) v ramene TAC a 16 pacientov (2,2 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 alopecia rozvinutá počas liečby a pretrvávajúca až do sledovaného obdobia sa pozorovala u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. Alopecia súvisiaca so skúšaným liečivom sa vyvinula alebo zhoršila počas sledovaného obdobia u 42 pacientov (7,9 %) v ramene TAC a u 30 pacientov (5,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) pretrvávala alopecia u 3 pacientov (0,6 %) v TAC ramene a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdiu TAX316 amonorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, sa pozorovala u 202 zo 744 pacientov (27,2 %) v ramene TAC a u 125 zo 736 pacientov (17,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia

(medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie amenorey u 121 zo 744 pacientov (16,3 %) v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC. V štúdií GEICAM 9805 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia, sa pozorovalo u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) pretrvávala amenorea u 7 pacientov (1,3 %) v TAC ramene a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdií TAX316 periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, sa pozoroval u 119 zo 744 pacientov (16,0 %) v ramene TAC a u 23 zo 736 pacientov (3,1 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférneho edému u 19 pacientov (2,6 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC. V štúdií TAX316 lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, sa pozoroval u 11 zo 744 pacientov (1,5 %) v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov (0,1 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 6 pacientov (0,8 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,1 %) v ramene FAC.

V štúdií TAX316 asténia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, sa pozoroval u 236 zo 744 pacientov (31,7 %) v ramene TAC a u 180 zo 736 pacientov (24,5 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 29 pacientov (3,9 %) v ramene TAC a u 16 pacientov (2,2 %) v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia, sa pozoroval u 4 pacientov (0,8 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa nepozoroval periférny edém u žiadneho pacienta (0 %) v TAC ramene a v ramene FAC sa pozoroval u 1 pacienta (0,2 %).

Lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 4 pacientov (0,8 %) v TAC ramene a 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC. Asténia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia, sa pozorovala u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 2 pacientov (0,4 %) v TAC ramene a 2 pacienta (0,4 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm (AML)

Po 10 rokoch sledovania v štúdií TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 3 zo 744 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov (0,1 %) v ramene FAC. Jeden pacient z ramena TAC (0,1 %) a 1 pacient z ramena FAC (0,1 %) zomreli počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) v dôsledku AML. Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 zo 744 pacientov (0,3 %) v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov (0,1 %) v ramene FAC.

Po 10 rokoch sledovania v štúdií GEICAM 9805 sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2 %) pacientov v ramene TAC. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov v ramene FAC. V oboch sledovaných skupinách sa u žiadneho pacienta nevyskytol myelodysplastický syndróm.

Neutropenické komplikácie

Nasledujúca tabuľka ukazuje, že výskyt neutropénie stupňa 4, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie sa znížil u pacientok, ktoré dostávali primárne profylakticky G-CSF po tom, ako to bolo povinné v ramene TAC – GEICAM štúdie.

Neutropenické komplikácie u pacientok liečených TAC s alebo bez primárnej profylaxie G-CSF (GEICAM 9805)

	S primárnou	Bez primárnej
--	--------------------	----------------------

	profylaxiou G-CSF (n = 111) n (%)	profylaxie G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropénia (Stupeň 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilná neutropénia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenická infekcia	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenická infekcia (Stupeň 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia; Infekcie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9 %); Neutropénia (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenia (G3/4: 8,8 %); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Závraty (G3/4: 2,3 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitída (G3/4: 23,7 %); Vracanie (G3/4: 14,3 %)	Zápcha (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,0 %); Ezofagitída/dysfágia/ odynofágia (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0 %);	Svrbiaca vyrážka (G3/4:0,7 %); Zmeny na nechtoch (G3/4:0,7 %); Exfoliácia kože (G3/4:0 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4:19,0 %); Horúčka (G3/4: 2,3 %); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Febrilná neutropénia sa vyskytla u 17,2 % pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 13,5 % pacientov, bez ohľadu na použitie G-CSF. G-CSF sa použilo na sekundárnu profylaxiu u 19,3 % pacientov (10,7 % cyklov). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 12,1 % pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 3,4 % pacientov, keď pacienti dostávali profylakticky G-CSF, u pacientov bez

profylaxie G-CSF sa febrilná neutropénia vyskytla u 15,6 % a neutropenická infekcia u 12,9 % pacientov (pozri časť 4.2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri karcinóme hlavy a krku pre docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie	Menej časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3 %); Anémia (G3/4: 9,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 5,2 %)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nie závažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischémia (G3/4: 1,7 %)	Arytmia (G3/4: 0,6 %)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitída (G3/4: 4,0 %); Hnačka (G3/4: 2,9 %); Vracanie (G3/4: 0,6 %)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,6 %); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: <10,9 %);	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4 %); Horúčka (G3/4: 0,6 %); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté vedľajšie reakcie	Časté vedľajšie reakcie	Menej časté vedľajšie reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,6 %);	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5 %); Anémia (G3/4: 12,4 %); Trombocytopénia (G3/4: 4,0 %) Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; (G3/4: 0,4 %) Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Závraty (G3/4: 2,0 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia;	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0 %)	Myokardiálna ischémia
Poruchy ciev			Poruchy žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitída (G3/4: 20,7 %); Vracanie (G3/4: 8,4 %); Hnačka (G3/4: 6,8 %); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 12,0 %); Obstipácia (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0 %); Svrbiaca vyrážka;	Suchá koža; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 4,0 %); Horúčka (G3/4: 3,6 %); Retencia tekutín; (G3/4: 1,2 %); Opuch (G3/4: 1,2 %);		
Laboratórne a funkčné	Pokles hmotnosti		Nárast hmotnosti

vyšetrenia			
------------	--	--	--

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Benigne a maligne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)

Pri podávaní docetaxelu v kombinácii s protikanceróznou liečbou, o ktorej je známe, že je spojená s druhými primárnymi malignitami, boli hlásené druhé primárne malignity (frekvencia neznáma) vrátane non-Hodgkinovho lymfómu. V kľúčových klinických štúdiách týkajúcich sa karcinómu prsníka s režimom TAC bola hlásená akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (frekvencia menej časté).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zaznamenala sa supresia kostnej drene a iné hematologické nežiaduce účinky. Zaznamenala sa diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), často spojená so sepsou alebo zlyhávaním viacerých orgánov.

Poruchy imunitného systému

Boli hlásené niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy fatálne. V prípade docetaxelu boli hlásené hypersenzitívne reakcie (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonali hypersenzitívne reakcie na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

V súvislosti s podaním docetaxelu sa pozorovali zriedkavé prípady konvulzie alebo prechodnej straty vedomia. Tieto reakcie sa niekedy objavili počas podania infúzie.

Poruchy oka

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotóm), ktoré sa väčšinou zaznamenali počas podávania infúzie a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Po prerušení podávania infúzie sú reverzibilné. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzovodu, ktorá má za následok nadmerné slzenie. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

Poruchy ucha a labyrintu

Zaznamenané boli zriedkavé prípady ototoxicity, poškodenia sluchu a/alebo straty sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu. U pacientov liečených docetaxelom v kombinovanom liečebnom režime, ktorý zahŕňa doxorubicín, 5-fluóruuracil a/alebo cyklofosfamid bola hlásená ventrikulárna arytmia, vrátane ventrikulárnej tachykardie (neznáma frekvencia), niekedy fatálnej.

Poruchy ciev

Zriedkavo boli zaznamenané venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnej dychovej tiesne a prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, fibrózy pľúc a respiračného zlyhania, niekedy fatálne. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy, vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma). Zaznamenali sa zriedkavé prípady dehydratácie ako dôsledku gastrointestinálnych príhod vrátane enterokolitídy agastrointestinálnej perforácie. Zaznamenali sa zriedkavé prípady nepriechodnosti čriev

a intestinálnej obštrukcie.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hepatitídy, niekedy fatálne, najmä u pacientov, ktorí už predtým mali poruchu funkcie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V niektorých prípadoch k výskytu týchto účinkov môžu prispieť iné sprievodné faktory. V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Boli hlásené prípady pretrvávajúcej alopecie. (neznáma frekvencia výskytu).

Poruchy obličiek a močových ciest

Bola hlásená renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne u 20 % týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako súbežná liečba nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo bola hlásená hypersenzitívna reakcia v oblasti ožiarenia (radiation recall fenomén). V mieste predchádzajúcej extravazácie bola pozorovaná reakcia vyvolaná v mieste vpichu injekcie (recidíva kožnej reakcie v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní docetaxelu na inom mieste) (frekvencia neznáma).

Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo bola hlásená dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy metabolizmu a výživy

Boli hlásené prípady nerovnováhy elektrolytov. Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou. Bola pozorovaná hypokalémia, hypomagnezémia a hypokalcémia, zvyčajne v spojení s gastrointestinálnymi poruchami a najmä s hnačkou. Bol hlásený syndróm lýzy tumoru, potenciálne fatálny (frekvencia výskytu neznáma).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Pri liečbe docetaxelom bola hlásená myozitída (frekvencia výskytu neznáma).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenalo sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa má pacient hospitalizovať na špecializovanom oddelení a starostlivo sa mu majú monitorovať vitálne funkcie. V prípadoch predávkovania možno očakávať exacerbáciu nežiaducich účinkov. Hlavné komplikácie pri predávkovaní sú supresia kostnej drene, periférna neurotoxicita a mukozitída. Pacientovi sa po zistení predávkovania má čo najrýchlejšie podať G-CSF za účelom liečby. Ďalšia liečba, ak je potrebná, má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxány, ATC kód: L01CD02

Mechanizmus účinku

Docetaxel je antineoplastická látka, ktorá podporuje polymerizáciu tubulínu za vzniku stabilných mikrotubulov a bráni ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu. Väzba docetaxelu na mikrotubuly nemení počet protofilamentov.

Ukázalo sa, že docetaxel *in vitro* narušuje v bunkách mikrotubulárnu sieť, nevyhnutnú pre vitálne mitotické a medzifázové bunkové funkcie.

Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa *in vitro* zistil cytotoxický účinok docetaxelu voči rôznym myšacím a ľudským nádorovým bunkovým líniam a voči čerstvo excidovaným ľudským nádorovým bunkám. Docetaxel dosahuje vysoké vnútrobunkové koncentrácie s dlhým bunkovým rezidenčným časom. Navyše sa zistilo, že docetaxel pôsobí na niektoré (ale nie všetky) bunkové línie, produkujúce nadmerné množstvo p-glykoproteínu, kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Docetaxel Sandoz v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

Pacientky s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316)

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanom klinickom skúšaní podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako

intravenóznym bolus v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5.dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69 % pacientok, ktoré dostávali TAC a 72 % pacientok, ktoré dostávali FAC.

Vykonal sa dve predbežné a jedna koncová analýza. Prvá predbežná analýza sa naplánovala po 3 rokoch odo dňa, kedy bola vykonaná polovica náboru pacientov do štúdie. Druhá predbežná analýza sa vykonala po zaznamenaní celkovo 400 prípadov DFS, čo viedlo k mediánu sledovania 55 mesiacov. Koncová analýza sa vykonala po 10-rokoch sledovania všetkých pacientov (pokiaľ sa nejednalo o DFS prípad alebo neboli skôr vyradení zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS).

Koncová analýza sa vykonala s aktuálnym mediánom sledovania 96 mesiacov. V ramene TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní s ramenom FAC. Výskyt relapsov v priebehu 10 rokov sa znížil u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré boli liečené kombináciou FAC (39 % oproti 45 %) t.j. absolútne zníženie rizika o 6 % ($p = 0,0043$). Celkové prežívanie v priebehu 10 rokov bolo taktiež signifikantne vyššie v ramene TAC v porovnaní s ramenom FAC (76 % oproti 69 %) t.j. absolútne zníženie rizika smrti o 7% ($p = 0,002$). Keďže prínos zaznamenaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol pri DFS a OS štatisticky významný, pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami sa v koncovej analýze úplne nepreukázal.

Celkovo poukazujú výsledky štúdie na pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC v porovnaní s FAC.

Analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené podľa prospektívne definovaných hlavných prognostických faktorov:

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*hazard ratio menšie ako 1 indikuje, že TAC je spojené s dlhším prežívaním bez ochorenia a celkovým prežívaním v porovnaní s FAC

Pacientky s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilé užívať chemoterapiu (GEICAM 9085)

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanom klinickom skúšaní podporujú používanie docetaxel v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď docetaxel v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru

>2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné liečivá sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkám, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po vyše 5 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 77 mesiacov). Aktualizovaná analýza sa vykonala po 10 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) (pokiaľ sa nejednalo o DFS prípad alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (Disease-free survival - DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (Overall survival - OS).

Pri mediáne času sledovania 77 mesiacov sa v ramene TAC preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní s ramenom FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré boli liečené kombináciou FAC (hazard ratio = 0,68; 95 % IS (0,49-0,93), $p = 0,01$). Pri mediáne času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov mali pacientky liečené TAC 16,5 % zníženie rizika relapsu v porovnaní s pacientkami liečenými FAC (hazard ratio = 0,84, 95 % IS (0,49-0,93), $p = 0,1646$). Údaje DFS neboli štatisticky významné, ale stále pozitívne smerujúce v prospech TAC.

Pri mediáne času sledovania 77 mesiacov bolo celkové prežívanie (OS) vyššie v ramene TAC so znížením rizika smrti o 24 % v porovnaní s ramenom FAC (hazard ratio = 0,76; 95 % IS (0,46-1,26); $p = 0,29$). Avšak celkové prežívanie nebolo signifikantne rozdielne medzi oboma skupinami. Pri mediáne času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov mali pacientky liečené TAC 9 % zníženie rizika úmrtia v porovnaní s pacientkami liečenými FAC (hazard ratio = 0,91, 95 % IS (0,63-1,32)).

Miera prežitia bola 93,7 % v ramene TAC a 91,4 % v ramene FAC v časovom bode sledovania 8 rokov a v časovom bode sledovania 10 rokov v ramene TAC 91,3% a v ramene FAC 89 %.

Positívny pomer prínosu a rizika pre TAC v porovnaní s FAC zostal nezmenený.

Primárna analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené podľa prospektívne definovaných hlavných prognostických faktorov (pri mediáne času sledovania 77 mesiacov) (pozri nasledovnú tabuľku):

Analýza štúdie adjuvantnej liečby pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami („Intent-to-Treat“ analýza)

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95 % IS
Celkovo	539	0,68	0,49-0,93
Veková kategória 1			
<50 rokov	260	0,67	0,43-1,05
≥50 rokov	279	0,67	0,43-1,05
Veková kategória 2			
<35 rokov	42	0,31	0,11-0,89
≥35 rokov	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	195	0,7	0,45-1,1
Pozitívny	344	0,62	0,4-0,97
Veľkosť tumoru			
≥2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40-1
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47-1,12

*hazard ratio (TAC/FAC) menšie ako 1 indikuje, že TAC je spojené s dlhším prežívaním bez ochorenia v porovnaní s FAC.

Prieskumná analýza sa vykonala u pacientok s dlhším prežívaním bez ochorenia, ktoré spĺňajú kritéria chemoterapie 2009 St. Gallen – (ITT populácia) a sú uvedené nasledovne:

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Podskupiny pacientok	(n=539)	(n=521)	(95 % IS)	p-hodnota
Spĺňajúce relatívne indikácie chemoterapie ^a				
Nie	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Áno	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid
 FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid
 IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor
 PR = progesterónový receptor
 a ER/PR-negatívny alebo Stupeň 3 alebo veľkosť tumoru >5 cm

Pri stanovení hazard ratio sa používal ako faktor Cox proportional hazard model s liečenou skupinou.

Docetaxel Sandoz v monoterapii

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientok bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami alebo 392 pacientok po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé tri týždne.

U pacientok po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² každé tri týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (52 % oproti 37 %, p = 0,01) a skrátil sa čas do odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňom, p = 0,007), bez vplyvu zostal čas celkového prežívania (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicínu 14 mesiacov, p = 0,38) alebo čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicínu 23 týždňov, p = 0,54). Tri pacientky liečené docetaxelom (2 %) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (v troch prípadoch nastalo fatálne kongestívne zlyhanie srdca).

U pacientok po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m² každých 6 týždňov a 6 mg/m² každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %, p < 0,0001), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňom, p = 0,0004) a predĺžilo sa celkové prežívanie (11 mesiacov oproti 9 mesiacom, p = 0,01).

Počas týchto dvoch štúdií fázy III bol bezpečnostný profil docetaxelu zhodný s bezpečnostným profilom, aký sa pozoroval v štúdiách fázy II (pozri časť 4.8).

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientok, ktorých predchádzajúca liečba mala obsahovať antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientok, ktorým sa podával buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² vo forme 1-hodinovej infúzie alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² vo forme 3-hodinovej infúzie. Oba režimy sa podávali každé tri týždne.

Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového pomeru odpovedí na liečbu (32 % oproti 25 %, p = 0,10), docetaxel predlžoval medián času do progresie (24,6 týždňov oproti 15,6 týždňov, p < 0,01) a medián prežívania (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov, p = 0,03).

Viac nežiaducich účinkov 3. - 4. stupňa sa pozorovalo pri docetaxele v monoterapii (55,4 %) v porovnaní s paklitaxelom (23,0 %).

DOCETAXEL v kombinácii s doxorubicínom

V štúdii fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m²) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m²) (AT režim) s doxorubicínom (60 mg/m²) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m²) (AC režim). V oboch režimoch sa lieky podávali v deň 1 každé 3 týždne.

- Čas do progresie bol významne vyšší v AT režime oproti AC režimu, p = 0,0138. Priemerný čas do progresie bol 37,3 týždňov (95 % IS: 33,4 – 42,1) v režime AT a 31,9 týždňov (95 % IS: 27,4 – 36,0) v režime AC.

- Celkový podiel pacientov s odpoveďou na liečbu bol významne vyšší v AT režime v porovnaní s AC režimom, p = 0,009. V AT režime bol celkový podiel pacientov s odpoveďou na liečbu 59,3 % (95 % IS: 52,8 – 65,9), kým v AC režime, kde bol celkový podiel pacientov s odpoveďou na liečbu 46,5 % (95 % IS: 39,8 – 53,2).

V týchto klinických skúšaní sa ukázalo, že v režime AT sa častejšie vyskytla ťažká neutropénia (90 % oproti 68,6 %), febrilná neutropénia (33,3 % oproti 10 %), infekcia (8 % oproti 2,4 %), hnačka (7,5 % oproti 1,4 %), asténia (8,5 % oproti 2,4 %) a bolesť (2,8 % oproti 0 %) v porovnaní s AC režimom. Na druhej strane, v režime AC sa častejšie vyskytla ťažká anémia (15,8 % oproti 8,5 %) v porovnaní s AT režimom a navyše sa častejšie vyskytla ťažká kardiotoxicita: kongestívne srdcové zlyhanie (3,8 % oproti 2,8 %), absolútne LVEF pokleslo o ≥ 20 % (13,1 % oproti 6,1 %), absolútne LVEF pokleslo o ≥ 30 % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v režime AT (kongestívne zlyhanie srdca) a u 4 pacientok v režime AC (1 na septický šok a 3 na kongestívne

zlyhanie srdca).

Kvalita života podľa dotazníka EORTC bola porovnateľná a počas liečby a po nej stabilná v oboch režimoch.

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tomto pivotnom skúšaní bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tomto skúšaní 87 % pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Pomer odpovedí (95 % IS)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Medián trvania odpovede (mesiace) (95 % IS)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP, time to progression = čas do progresie; „ne“ znamená, že nemohol byť stanovený alebo sa ešte nedosiahol.

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

²Odhadovaný medián prežívania

Docetaxel v kombinácii s kapecitabínom

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxického terapie obsahujúcej antracyklíny. V tomto skúšaní bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m² v jednodinovej intravenózne infúzii každé tri týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m² v jednodinovej intravenózne infúzii každé tri týždne). Prežívanie bolo lepšie v skupine s kombináciou docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Medián prežívania bol 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový pomer objektívnych odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok investigátora) bol 41,6 % (docetaxel + kapecitabín) oproti 29,7 % (samotný docetaxel); p = 0,0058. Čas do progresie ochorenia bol lepší v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p < 0,0001). Medián času do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dňom (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s rádioterapiou alebo bez nej

V štúdií fázy III bol u pacientov po predchádzajúcej liečbe čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňom) a celkové prežívanie signifikantne dlhšie pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m²

v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² sa v porovnaní s BSC použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8 % a medián trvania odpovede bol 26,1 týždňov.

Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do skúšania fázy III bolo zaradených 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % alebo viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30 - 60 minút každé tri týždne, na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml.min) počas 30 - 60 minút každé 3 týždne alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6 - 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne.

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, mediáne času do progresie, pomere odpovedí pre dve skupiny štúdie:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ):			
Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2 % IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie (%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4 % [95 % IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2 % [95 % IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]
Celkový pomer odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]

*: Korigované pre viacnásobné porovnávanie a upravené na stratifikáciu faktorov (stupeň ochorenia a oblasť liečby), vychádza sa z údajov u hodnotiteľných pacientov.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú zmeny v bolesti, celkovom hodnotení kvality života stupnicou EuroQoL-5D, stupnicou symptómov karcinómu pľúc (lung cancer symptom scale) a zmeny výkonnostného stavu podľa Karnofského. Výsledky týchto koncových ukazovateľov podporujú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

Ukázalo sa, že kombináciou docetaxel/karboplatina sa nedosahuje ekvivalentná, ale ani menšia účinnosť v porovnaní s referenčnou liečbou kombináciou Vcis.

Karcinóm prostaty

V randomizovanom multicentrickom skúšaní fázy III sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty refraktérnym na hormonálnu liečbu. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo randomizovaných do nasledujúcich liečebných skupín:

- docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne v 10 cykloch.

- docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov, po čom nasledovalo 5 cyklov v 6-týždňovom intervale
- mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne v 10 cykloch.

Všetky 3 režimy sa podávali v kombinácii kontinuálne podávaným s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne.

U pacientov, ktorým sa podával docetaxel každé tri týždne sa preukázalo významne dlhšie celkové prežívanie s porovnaním s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v skupine s docetaxelom podávanom týždenne nebolo štatisticky významné v porovnaní s mitoxantrónom v kontrolnej skupine. Výsledky z hľadiska účinnosti liečby pre skupiny s docetaxelom oproti kontrolnej skupine sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Koncový ukazovateľ	Docetaxel každé 3 týždne	Docetaxel každý týždeň	Mitoxantrón každé 3 týždne
Počet pacientov	335	334	337
Medián prežívania (mesiace)	18,9	17,4	16,5
95 % IS	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95 % IS	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-hodnota [†] *	0,0094	0,3624	--
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IS	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	--
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IS	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IS	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	--

[†] Stratifikovaný log-rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA, Prostatie-Specific Antigen: Prostatický špecifický antigén

Na základe skutočnosti, že pri docetaxele podávanom každý týždeň sa ukázal o niečo lepší bezpečnostný profil ako pri docetaxele podávanom každé 3 týždne, je možné, že niektorí pacienti môžu profitovať z liečby docetaxelom podávanej každý týždeň.

Čo sa týka celkovej kvality života (Global Quality of Life), nepozorovali sa žiadne štatistické rozdiely medzi liečebnými skupinami.

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane 33 adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxel (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (1000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne. V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1-16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1-12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo

taktiež štatisticky významne dlhšie ($p = 0,0201$) v prospech ramena TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-ročný odhad (%) Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	18,4	8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Podiel pacientov s kontinuálnou progresiou (%)	16,7	25,9

*nestratifikovaný

Analýzy podskupín pacientov podľa veku, pohlavia a rasy konzistentne svedčia v prospech ramena TCF v porovnaní s ramenom CF.

Aktualizovaná analýza prežívania, ktorá bola vykonaná pri mediáne sledovania 41,6 mesiacov, ukázala, že benefit TCF oproti CF bol jasne viditeľný medzi 18 a 30 mesiacmi sledovania, ďalší rozdiel, aj keď štatisticky nie významný, bol taktiež v prospech TCF.

Zlepšenie kvality života a klinický benefit bol konzistentne preukázaný vo väčšej miere v ramene TCF. Pacienti liečení TCF mali o 5 % dlhší čas do definitívneho zhoršenia celkového zdravotného stavu podľa hodnotenia dotazníka QLQ-C30 ($p = 0,0121$) a dlhší čas do definitívneho zhoršenia výkonnostného stavu podľa Karnofského ($p = 0,0088$) v porovnaní s pacientmi liečenými CF.

Karcinóm hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanom klinickom skúšaní fázy III (TAX 323). V tejto štúdii bolo 358 pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m², po ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m² a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25 % redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m², po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 mg/m² denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25 % redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Regionálna liečba rádiáciou sa uskutočnila buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo akcelerovanými/hyperfrakcionovanými

režimami rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred alebo po rádioterapii. Pacienti v ramene TPF dostávali profylaxiu antibiotikami a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní počínajúc v deň 5 každého cyklu, alebo ekvivalent. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdii, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), $p = 0,0042$, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28%, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým SCCHN („Intent-to-Treat“ analýza)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Adjustovaný hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % IS) **p-hodnota	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Najlepšia celková odpoveď na chemoterapiu (%) (95 % IS) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdii [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Medián trvania odpovede na chemoterapiu □ rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7
Hazard ratio (95 % IS) **p-hodnota	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Miera rizika menej ako 1 je v prospech docetaxel + cisplatina + 5-FU

*Coxov model (upravený vzhľadom na lokalizáciu primárneho nádoru, T a N klinické štádiá a výkonnostný stav podľa WHO)

**Logrank test

***Chi-kvadrát test

Parametre kvality života

Pacienti liečení TPF zažili výrazne menšie zhoršenie ich celkového zdravotného stavu v porovnaní s tými s PF ($p=0,01$, s použitím škály EORTC QLQ-C30).

Parametre klinického prínosu

Špecifická škála výkonnostného stavu pre hlavu a krk (PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálnosti stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní s ramenom PF. Medián času do prvého zhoršenia WHO výkonnostného stavu bol

štatisticky významnejšie dlhší v ramene TPF v porovnaní s ramenom PF. Zlepšenie skóre intenzity bolesti počas terapie v oboch skupinách poukazuje na adekvátnu liečbu bolesti.

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenom, klinickom skúšaní fázy III (TAX324). V tejto štúdii bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neodstrániteľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovania orgánu. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania, a úspech zachovania orgánu nebol formálne určený. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali intravenóznou infúziou 75 mg/m² docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

Pacienti v oboch ramenách liečby dostávali počas 7 týždňov CRT, po čom nasledovala indukčná chemoterapia s minimálnym odstupom 3 týždne, no nie viac ako 8 týždňov od začatia posledného cyklu (22. až 56. deň posledného cyklu). Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) ako jednododinová intravenózna infúzia v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa uskutočnila pomocou megavoltového ožarovača použitím jednej frakcionácie denne (2 Gy denne, 5 dní týždenne počas 7 týždňov, pri celkovej dávke 70-72 Gy). Operáciu primárneho miesta ochorenia a/alebo krku možno zvážiť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetci pacienti v docetaxelovom ramene štúdie dostávali profylaxiu antibiotikami. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdii, celkové prežitie (OS, overall survival), bol významne vyšší (log-rank test, p = 0,0058) v režime s docetaxelom (median OS: 70,6) v porovnaní s PF (medián OS: 30,1 mesiacov), pričom redukcia rizika mortality v porovnaní s PF bola 30 % (pomer rizík (HR, hazard ratio) = 0,70; 95 % interval spoľahlivosti (IS, confidence interval) = 0,54-0,90) s celkovým mediánom sledovania 41,9 mesiacov. Sekundárny koncový ukazovateľ, PFS, preukázal 29 % redukciu rizika progresie alebo smrti a 22 mesiacov zlepšenie v mediáne PFS (35,5 mesiacov pre TPF a 13,1 pre PF). To bolo tiež štatisticky významné pri HR 0,71; 95 % IS 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým SCCHN („Intent-to-Treat“ analýza)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Celkový medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95 % IS) *p-hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (mesiacov) (95 % IS)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio: (95 % IS) **p-hodnota	0,71 (0,56-0,90) 0,004	

Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na chemoterapiu (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Miera rizika menej ako 1 je v prospech docetaxel + cisplatin + fluóruracil

*upravený log-rank test

**upravený log-rank test, neupravený pre viacnásobné porovnanie

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnanie

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TAXOTERE vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prsníka, nemalobunkovom karcinóme pľúc, karcinóme prostaty, karcinóme žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkompartimentovému farmakokinetickému modelu s polčasmi pre fázu alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama 11,1 hodín. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednodinovej infúzii sa dosiahla stredná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcou AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m² a distribučný objem v rovnovážnom stave 113 l. Interindividuálna variabilita celotelového klírnsu bola približne 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Eliminácia

U troch pacientov s karcinómom sa uskutočnili štúdie s docetaxelom s označeným uhlíkom ¹⁴C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom aj stolicou po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovananej cytochrómom P450. Vylučovanie močom predstavovalo zhruba 6 %, stolicou 75 % podanej rádioaktivity. Okolo 80 % rádioaktivity vylučovanej stolicou sa vylúči v priebehu prvých 48 hodín ako hlavný neaktívny metabolit a tri menej významné neaktívne metabolity a veľmi malé množstvo sa vylúči vo forme nezmeneného liečiva.

Špeciálne skupiny pacientov

Vek a pohlavie

Populačná farmakokinetická analýza docetaxelu sa uskutočnila u 577 pacientov. Odhadované modelové farmakokinetické parametre sa veľmi blížili parametrom odhadnutým na základe štúdií fázy I. Farmakokinetika docetaxelu sa nemenila s vekom alebo pohlavím pacienta.

Porucha funkcie pečene

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o miernom až stredne závažným poškodením pečenejších funkcií (ALT, AST \geq 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou \geq 2,5-násobok ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

Retencia tekutín

Klírens docetaxelu sa nezmenil u pacientov s miernou alebo stredne závažnou retenciou tekutín. Údaje týkajúce sa pacientov so závažnou retenciou tekutín nie sú k dispozícii.

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu a plazmatické hladiny doxorubicinolu (metabolit doxorubicínu). Súbežné podávanie docetaxelu, doxorubicínu a cyklofosfamidu neovplyvňuje ich farmakokinetiku.

Kapecitabín

Štúdia fázy I, v ktorej sa sledoval vplyv kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu a naopak, nepreukázala žiadny účinok kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu (C_{\max} a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

Cisplatina

Klírens docetaxelu v kombinovanej liečbe s cisplatinou sa podobá klírensu po monoterapii. Farmakokinetický profil cisplatiny podanej krátko po infúzii docetaxelu sa podobá profilu pozorovanému po podaní samotnej cisplatiny.

Cisplatina a 5-fluóruracil

Kombinované podávanie docetaxelu, cisplatiny a 5-fluóruracilu u 12 pacientov so solídnymi tumormi nemalo vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liekov.

Prednizón a dexametazón

U 42 pacientov sa skúmal účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu podávaného so štandardnou premedikáciou dexametazónom.

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

Ukázalo sa, že docetaxel je aneugénnym mechanizmom genotoxický v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

Nežiaduce účinky postihujúce semeníky, ktoré sa pozorovali v štúdiách toxicity u hlodavcov naznačujú, že docetaxel môže narušiť mužskú fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodá kyselina citrónová
makrogol 300

polysorbát 80
etanol 96 %

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 28 dní.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení:
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Čas použiteľnosti po nariadení:

Docetaxel je presýtený roztok, a preto môže časom kryštalizovať/precipitovať. Pred použitím sa má infúzny roztok dôkladne vizuálne skontrolovať. Ak nie je infúzny roztok číry alebo ak sa v ňom vyskytujú zrazeniny, má sa zlikvidovať.

Po nariadení v 0,9 % roztoku chloridu sodného (0,74 mg/ml) alebo 5 % roztoku glukózy (0,30 mg/ml) sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 4 hodín pri 2 až 8 °C, ak sa roztok uchováva chránený pred svetlom a pri teplote neprevyšujúcej 25 °C, ak sa roztok uchováva nechránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla typu I s gumovou zátkou a hliníkovým preliačeným viečkom s plastovou ochranou (Onco-Safe alebo prebal) alebo bez nej.
Obal „Onco-Safe“ a prebal neprichádzajú do kontaktu s liekom a poskytujú dodatočnú ochranu počas transportu, ktorá zvyšuje bezpečnosť pri manipulácii zdravotníckym a farmaceutickým personálom.

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je dostupný ako jednotlivé balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je dostupný v multibalení po 5 alebo 10 injekčných liekovičkách (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Docetaxel je presýtený roztok, a preto môže časom kryštalizovať/precipitovať. Pred použitím sa má infúzny roztok pripravený z Docetaxelu Sandoz 10 mg/ml koncentráta na infúzny roztok dôkladne vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti zrazenín. Ak nie je infúzny roztok číry alebo ak sa v ňom

vyskytujú zrazeniny, má sa zlikvidovať.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok hneď použiť.

Kontrola pred použitím

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa má pred zriadením vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmeny farby. Ak infúzny koncentrát nie je číry alebo obsahuje zrazeniny, má sa zlikvidovať.

Príprava infúzneho roztoku

Pred použitím sa musí koncentrát zriediť.

Infúzne roztoky sa majú pripraviť s 0,9 % roztokom chloridu sodného alebo s 5 % roztokom glukózy a podávať intravenóznou infúziou.

Ak sa injekčné liekovky uchovávajú v chladničke, pred použitím vyberte z chladničky požadované množstvo liekoviek Docetaxel Sandoz 10 mg/ml koncentráta na infúzny roztok a nechajte ich pri teplote do 25 °C, až pokým roztok nedosiahne izbovú teplotu.

Požadovaný objem je možné priamo odobrať z injekčnej liekovky.

Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môže byť potrebných viac ako jedna injekčná liekovka. Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg, odoberte za aseptických podmienok zodpovedajúci objem, ktorý obsahuje 10 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu injekčných liekoviek pomocou použitia ciachovanej injekčnej striekačky s presne nasadenou injekčnou ihlou. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu bude potrebných 14 ml koncentráta na infúzny roztok.

Požadovaný objem Docetaxelu Sandoz 10 mg/ml koncentráta na infúzny roztok sa musí jednorazovo (jeden vpich) injekčne pridať do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše s buď 5 %-ným infúznym roztokom glukózy alebo 0,9 %-ným infúznym roztokom chloridu sodného.

Ak je potrebná dávka vyššia ako 200 mg docetaxelu, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby koncentrácia docetaxelu nepresiahla 0,74 mg/ml.

Premiešajte obsah infúzneho vaku alebo infúznej fľaše manuálne opatrným prevrátením alebo krúživým pohybom, aby sa vyšlo speneniu roztoku. Počas prípravy roztoku a manipulácii s roztokom pred podaním pacientovi je potrebné sa vyhnúť pretrepávaniu alebo výraznému premiešavaniu.

Pripravený infúzny roztok docetaxelu je stabilný do 4 hodín a má sa podať v priebehu týchto 4 hodín, vrátane skladovania a jednodohodového infúzneho podávania pacientovi. Infúzia sa má podávať za aseptických podmienok pri izbovej teplote (do 25 °C) a pri normálnom stave osvetlenia.

Pred použitím sa má infúzny roztok pripravený z Docetaxelu Sandoz 10 mg/ml koncentráta na infúzny roztok dôkladne vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti zrazenín. Ak nie je infúzny roztok číry alebo ak sa v ňom vyskytujú zrazeniny, má sa zlikvidovať.

Z mikrobiologického hľadiska sa má roztok hneď použiť.

Kontakt koncentráta Docetaxelu Sandoz 10 mg/ml s plastovými PVC nástrojmi alebo pomôckami používanými na prípravu infúzných roztokov sa neodporúča. Na minimalizáciu vystavenia pacienta účinku zmäkčovadla DEHP (di-2-etylhexylftalátu), ktorý sa môže uvoľňovať z PVC infúzných vakov alebo súprav, sa má konečný nariadený roztok Docetaxelu Sandoz uchovávať vo fľašiach alebo v plastových vakoch (polypropylénových, polyolefinových) a má sa podávať pomocou infúzných setov z polypropylénových hadičiek.

Aby sa minimalizovalo riziko tvorby zrazenín v roztoku, odporúča sa použitie infúzných vakov. Neodporúča sa používať sklenené infúzne fľaše.

pH a osmolalita pripraveného roztoku

0,3 mg/ml v 5 % roztoku glukózy: pH \approx 3,6; 517 mosm/kg

0,74 mg/ml v 0,9 % roztoku NaCl: pH \approx 3,3 - 3,6; 849 mosm/kg

Pokyny na bezpečné zaobchádzanie s antineoplastickými látkami:

S cytotoxickými látkami nemajú manipulovať gravidné pracovníčky. Liek má nariediť zaškolený personál. Riedenie sa má uskutočniť na miestne vyhradenom na tento účel. Pracovná plocha má byť prikrytá jednorazovým absorpčným papierom potiahnutým plastom.

Majú sa použiť ochranné rukavice, rúška a odev. Potrebná je opatrnosť, aby sa zamedzilo náhodnému kontaktu lieku s pokožkou a sliznicami; postihnuté miesto sa má dôkladne umyť mydlom a vodou. V prípade náhodnej kontaminácie očí je potrebné ich okamžite a dôkladne vypláchnuť vodou.

Na všetkých injekčných striekačkách a setoch používajte spojky Luer-lock. Na minimalizáciu tlaku a možnú tvorbu aerosólov sa odporúčajú injekčné ihly s veľkým priemerom. Tvorbu aerosólov možno tiež znížiť použitím odvodušňovacej ihly.

Všetok nepoužitý materiál sa má zlikvidovať. Náležitá starostlivosť a pozornosť sa má venovať likvidácii pomôcok použitých na riedenie Docetaxelu Sandoz 10 mg/ml. Akýkoľvek nepoužitý liek alebo kontaminované materiály sa majú uložiť do odpadového vreca na vysoko rizikový nebezpečný odpad. Ostré predmety (injekčné ihly, injekčné striekačky, liekovky atď.) sa majú umiestniť do vhodnej pevnej nádoby. Personál zaoberajúci sa zberom a likvidáciou tohto odpadu si má byť vedomý prítomného rizika. Akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa má zlikvidovať v súlade so štandardnými procedúrami platnými pre cytotoxické látky. Akýkoľvek zvyšok roztoku lieku sa má spláchnuť priamo do výlevky s veľkým množstvom vody.

Tento liek je vhodný na viacnásobné použitie, pozri časť 6.3.

Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

Podanie

Docetaxel Sandoz 10 mg/ml je len na intravenózne použitie.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0082/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2010

Dátum predĺženia registrácie: 18. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2023