

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Hospira 10 mg/ml  
koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 10 mg docetaxelu.

20 mg/2 ml injekčná liekovka  
Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg docetaxelu.

80 mg/8 ml injekčná liekovka  
Jedna 8 ml injekčná liekovka obsahuje 80 mg docetaxelu.

160 mg/16 ml injekčná liekovka  
Jedna 16 ml injekčná liekovka obsahuje 160 mg docetaxelu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

1 ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 182 mg etanolu.

20 mg/2 ml injekčná liekovka  
Tento liek obsahuje 364 mg bezvodého etanolu v každej 2 ml injekčnej liekovke s koncentrátom, čo zodpovedá 182 mg/ml (23 % m/V).

80 mg/8 ml injekčná liekovka  
Tento liek obsahuje 1 455 mg bezvodého etanolu v každej 8 ml injekčnej liekovke s koncentrátom, čo zodpovedá 182 mg/ml (23 % m/V).

160 mg/16 ml injekčná liekovka  
Tento liek obsahuje 2 911 mg bezvodého etanolu v každej 16 ml injekčnej liekovke s koncentrátom, čo zodpovedá 182 mg/ml (23 % m/V).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok  
Koncentrát je číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Karcinóm prsníka

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom je indikovaný na adjuvantnú liečbu pacientok s:

- operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami

- operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami

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

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

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

Docetaxel 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 v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty.

Docetaxel v kombinácii s androgénovou depriváčnou terapiou (ADT), s prednizónom alebo prednizolónom alebo bez nich, sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

#### Adenokarcinóm žalúdka

Docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie.

#### Karcinóm hlavy a krku

Docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na indukčnú liečbu pacientov lokálne pokročilého, skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Docetaxel Hospira je určený len na intravenózne použitie.

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

## Dávkovanie

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

Odporúčaná premedikácia pre metastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty pri súbežnom podávaní prednizónu alebo prednizolónu je dexametazón v dávke 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 podávanie 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 hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

Docetaxel sa podáva vo forme jedn hodinovej infúzie každé tri týždne.

### Karcinóm prsníka

V adjuvantnej liečbe operovateľného karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s negatívnymi uzlinami sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po podaní doxorubicínu v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne počas 6 cyklov (TAC režim) (pozri tiež “Úprava dávky počas liečby”).

Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V liečbe prvej línie sa podáva 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnej klinickej štúdií 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/m<sup>2</sup> docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1 250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny počas 30 – 60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

### Karcinóm prostaty

#### *Metastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup>. Kontinuálne sa perorálne podáva prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg dvakrát denne (pozri časť 5.1).

#### *Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> docetaxelu vo forme jednodinovej infúzie, po ktorej nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny vo forme 1 až 3-hodinovej infúzie (obidva lieky len v 1. deň, potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne, podávaný vo forme 24-hodinovej kontinuálnej infúzie počas 5 dní, začínajúca na konci podania infúzie cisplatiny. Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacienti sa musia podrobiť premedikácii antiemetikami a dostatočnej hydratácii pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologických toxicít sa má profylakticky použiť G-CSF (pozri tiež "Úprava dávky počas liečby").

### Karcinóm hlavy a krku

Pacientom sa musí podať premedikácia antiemetikami a dostatočná hydratácia (pred podaním cisplatiny a po ňom). Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF. V štúdiách TAX 323 a TAX 324 sa všetkým pacientom v skupine s docetaxelom profylakticky podávali antibiotiká.

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

Na indukčnú liečbu neoperovateľného, lokálne pokročilého, skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu vo forme jednodinovej infúzie, po ktorej nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny vo forme 1- hodinovej infúzie v 1. deň, potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne počas 4 cyklov. Po chemoterapii sa majú pacienti podrobiť rádioterapii.

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

Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neoperovateľný, nepravdepodobnosť chirurgickej liečby a zachovania postihnutého orgánu) skvamocelulárnym karcinómu hlavy a krku (SCCHN) sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu vo forme jednodinovej intravenózne infúzie v deň 1, po ktorej nasleduje dávka 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny vo forme 30-minútovej až 3-hodinovej infúzie, potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň vo forme kontinuálnej infúzie odo dňa 1 až po deň 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne počas 3 cyklov. Po chemoterapii sa majú pacienti podrobiť chemorádioterapii.

Úpravy dávok cisplatiny a 5-fluóruracilu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

### Úprava dávky počas liečby

#### Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov  $\geq 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup>.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup>, a/alebo zo 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s cisplatinou a u ktorých bola najnižšia hodnota počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby < 25 000 buniek/mm<sup>3</sup> alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo pacientom so závažnými nehematologickými toxicitami, sa má v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m<sup>2</sup>. Informácie o úprave dávky cisplatinu sú uvedené v príslušnom súhrne charakteristických vlastností.

#### V kombinácii s kapecitabínom

- Úpravy dávok 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, oddiaľte 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, oddiaľte liečbu, až kým sa nedosiahne 0. až 1. stupeň a potom pokračujte liečbou s docetaxelom 55 mg/m<sup>2</sup>.
- 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/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V prípade trombocytopenie 4. stupňa sa má dávka docetaxelu znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, až pokiaľ sa neupraví hladina neutrofilov na > 1 500 buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm<sup>3</sup>. 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 a 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 a 4. stupňa	Prvá epizóda: ukončíte len podávanie 5-FU vo všetkých ďalších cykloch. Druhá epizóda: znížte dávku docetaxelu o 20 %.

Úpravy dávkovania cisplatiny a 5-fluóruracilu sú uvedené v príslušnom súhrne charakteristických vlastností.

V pivotných SCCHN štúdiách sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (vrátane prolongovanej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie), 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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 znižovanie 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 pivotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s ALT a/alebo AST > 1,5-násobok ULN, v spojení s alkalickej fosfatázou > 2,5-násobok ULN a bilirubínom > 1-násobok 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 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 u starších pacientov.

V kombinácii s kapecitabínom u pacientov vo veku 60 rokov alebo 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 podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (pozri časti 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 dvakrát 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 v dávke 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 znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu  $\geq 1\,500$  buniek/ $\text{mm}^3$  (pozri časť 4.2).

V prípade závažnej neutropénie ( $< 500$  buniek/ $\text{mm}^3$  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 liečením 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

U pacientov s neutropéniou, obzvlášť s rizikom vzniku gastrointestinálnych komplikácií, sa odporúča opatrnosť. Hoci sa väčšina prípadov vyskytla počas prvého alebo druhého cyklu režimu obsahujúceho docetaxel, enterokolitída sa môže vyvinúť kedykoľvek a mohla by viesť k smrti už v prvý deň nástupu. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu skorých prejavov závažnej gastrointestinálnej toxicity (pozri časti 4.2, 4.4 Hematológia, a 4.8).

##### Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich nevyskytnú hypersenzitívne reakcie, najmä počas prvej a druhej infúzie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút od začiatku podávania infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Ak sa objavia hypersenzitívne reakcie, menej závažné symptómy, ako je začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak závažné reakcie, ako závažná hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém/erytém, vyžadujú okamžité prerušenie liečby docetaxelom a začatie príslušnej terapie. Pacientom, u ktorých nastala

závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nemá podávať. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali hypersenzitívnu reakciu na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku hypersenzitívnej reakcie 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 symptómy ako exantém s následnou deskvamáciou, čo viedlo k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časť 4.2).

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných manifestácií a majú byť dôkladne monitorovaní. 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 symptómy, 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/m<sup>2</sup>, 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, trombocytopénia, stomatitída a asténia.

Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (liver function tests, LFTs) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> 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-fluóruracilom, na liečbu pacientov s adenokarcinómom žalúdka, boli z pivotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5-násobok ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 2,5-násobok ULN a hladinou bilirubínu > 1-násobok ULN. Pre týchto pacientov nie je možné 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.

Tento liek obsahuje Makrogol 300, ktorý môže zvýšiť riziko nefrotoxicity u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

### 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 by sa mala 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 funkcie obličiek, hyperurikémiou, objemným nádorom, rýchlou progresiou) majú byť starostlivo sledovaní. Pred začatím liečby sa odporúča odstránenie dehydratácie a liečba vysokých hladín kyseliny močovej.

### Ostatné

Ženy vo fertilnom 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).

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu docetaxelu so silnými CYP3A4 inhibítormi (napr. ketokonazol, itrakonazol, 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

Symptómy 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 (Congestive heart failure, CHF)

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú u pacientok monitorovať symptómy 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 so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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 koncovkej 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 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 nechtách 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 hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

Z počtu 545 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (STAMPEDE) bolo 296 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 48 pacientov vo veku 75 rokov alebo starší. V ramene pacientov liečených docetaxelom hlásilo hypersenzitívnu reakciu, neutropéniu, anémiu, retenciu tekutín, dyspnoe a zmeny na nechtách viac pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov v porovnaní s pacientmi vo veku menej ako 65 rokov. Ani jeden nárast frekvencie nedosiahol rozdiel  $10\%$  oproti kontrolnému ramenu. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bola hlásená neutropénia, anémia, hnačka, dyspnoe a infekcia horných dýchacích ciest s vyššou incidenciou v porovnaní s mladšími pacientmi (vyššia najmenej o  $10\%$ ).

### 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. Výskyt nasledovných nežiaducich účinkov (všetkých stupňov): letargia, stomatitída, neutropenická infekcia bol o  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov porovnaní s mladšími pacientami.

Starší pacienti liečení TCF sa majú dôsledne monitorovať.

### Informácie o pomocnej látke

#### Obsah etanolu

20 mg/2 ml injekčná liekovka

Každá 2 ml injekčná liekovka s koncentrátom obsahuje 364 mg bezvodého etanolu (pozri časť 2), čo zodpovedá menej ako 10 ml piva alebo 4 ml vína.

80 mg/8 ml injekčná liekovka

Každá 8 ml injekčná liekovka s koncentrátom obsahuje 1 455 mg bezvodého etanolu (pozri časť 2), čo zodpovedá menej ako 37 ml piva alebo 15 ml vína.

160 mg/16 ml injekčná liekovka

Každá 16 ml injekčná liekovka s koncentrátom obsahuje 2 911 mg bezvodého etanolu (pozri časť 2), čo zodpovedá menej ako 73 ml piva alebo 30 ml vína.

Príklady vystavenia sa etanolu na základe maximálnych denných dávok (pozri časť 4.2) sú nasledovné:

- Podanie 18 ml tohto lieku dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg bude viesť k vystaveniu maximálne 46,8 mg/kg etanolu, čo môže zvýšiť koncentráciu alkoholu v krvi (BAC) o približne 7,8 mg/100 ml.

Pre porovnanie, udospelého, 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.

Je nepravdepodobné, že množstvo etanolu v tomto lieku bude mať vplyv na dospelých a dospievajúcich, a že etanol bude mať pozorovateľný vplyv na deti. Môže mať nejaké účinky, ako je napríklad ospalosť, u novorodencov a mladších detí.

Obsah etanolu v tomto lieku sa má dôkladne zvážiť u nasledujúcich skupín pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko nežiaducich účinkov spojených s etanolom:

- gravidné alebo dojčiace ženy
- pacienti s poruchou funkcie pečene
- pacienti s epilepsiou
- pacienti trpiaci alkoholizmom.

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky ďalších 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). Je to napr. cyklosporín, ketokonazol a erytromycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si súbežná liečba pacientov týmito liekmi vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií docetaxelu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnej liečbe silným CYP3A4 inhibítorom (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súbežne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií so 7 pacientami súbežné podávanie docetaxelu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom vedie k 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. Nebol pozorovaný žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

Docetaxel sa výrazne viaže na proteíny (> 95 %). Napriek tomu, že sa prípadná interakcia docetaxelu so súbežne podávanými liekmi *in vivo* oficiálne neskúmala, väzbu docetaxelu na proteíny *in vitro* neovplyvnili interakcie s látkami 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.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia 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 preukázal embryotoxický a fetotoxický účinok u králikov a potkanov. Docetaxel, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá, môže mať škodlivé účinky na plod, keď sa podáva počas gravidity. Preto sa počas gravidity docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

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 musí dojčenie prerušiť.

## Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že docetaxel môže zmeniť mužskú fertilitu (pozri časť 5.3). Preto muži, ktorí sa budú liečiť docetaxelom, musia pred liečbou vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií.

### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Množstvo alkoholu v tomto lieku a nežiaduce účinky tohto lieku môžu 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 nevedli motorové vozidlá a neobsluhovali stroje, ak počas liečby majú tieto nežiaduce účinky.

### 4.8 Nežiaduce účinky

#### Súhrn bezpečnostného profilu pre všetky indikácie

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

- 1 312 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> a u 121 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v monoterapii v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 pacientov, ktorým sa podával 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).
- 1 276 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).
- 744 pacientov, ktorým sa podával 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).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (3. stupeň = G3; 3. – 4. stupeň = G3/4; 4. stupeň = G4) a termínov COSTART a MedDRA terminológie. Frekvencie výskytu sa definujú ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť 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 najnižšie hodnoty 7 dní a s mediánom trvania závažnej neutropénie ( $< 500$  buniek/ $\text{mm}^3$ ) 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  $\geq 10\%$ . 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 ( $\geq 5\%$ ), ktoré sa zaznamenali v klinickom skúšaní fázy III u pacientok s karcinómom prsníka, u ktorých zlyhala antracyklínová liečba (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

Pre kombináciu s ADT a s prednizónom alebo prednizolónom (štúdia STAMPEDE) sa uvádzajú nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli v priebehu 6 cyklov liečby docetaxelom a ktoré majú najmenej o 2 % vyšší výskyt v ramene s docetaxelom oproti kontrolnému ramenu, s použitím stupnice CTCAE.

S docetaxelom sa často pozorovali nasledovné 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 symptómami boli začervenanie, svrbiaca alebo nesvrbiaca vyrážka, tlak na hrudníku, bolesť chrbta, dýchavičnosť a lieková 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 znaky 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 nechto 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 telesnej hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii:

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
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	Trombocytopenia (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)	Srdcové zlyhávanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Hemorágia;	
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 reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: krvácavé príhody spojené s trombocytopéniou 3. – 4. stupňa  
Neznáme: leukopénia

Poruchy nervového systému

Údaje o reverzibilitate sú dostupné asi u 35,3 % pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.



Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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 nechťov (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 účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		

Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 91,7 % 4. stupňa); Anémia (v 9,4 % G3/4); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (v 0,8 % G4)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 0,4 % G3)	Periférna motorická neuropatia (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhávanie srdca; Arytmia (nezávažná)	
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		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %); Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %); Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
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)	Zlyhávanie 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)		
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 %) Pyrexia (v 1,2 % G3/4)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
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 účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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; Hypestézia;	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhávanie 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 telesnej hmotnosti	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Symptomatické 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: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32 % neutropénia stupňa 3/4 oproti 22 %, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> spôsobuje neutropéniu u 97 % pacientov, u 76 % stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23 % oproti 17 % u pacientov liečených docetaxelom samotným).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s kapecitabínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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; Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm ruka-noha (v 24 % G3/4); Alopécia (v 6 % G3/4); Poruchy nechtov (v 2 % G3/4)	Dermatitída; Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4); Zmena farby nechtov; 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 telesnej hmotnosti; Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií pri metastatickom kastrocenne rezistentnom karcinóme prostaty pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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 senzoričná 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 vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a s ADT (štúdia STAMPEDE)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 12 % G3 – 4) Anémia Febrilná neutropénia (v 15 % G3 – 4)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1 % G3 – 4)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (v 1 % G3 – 4)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia (v 1 % G3)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 2 % ≥ G3) <sup>a</sup> Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (v 0 % G3)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (v 1 % G3) Kašeľ (v 0 % G3) Infekcie horných dýchacích ciest (v 1 % G3)	Faryngitída (v 0 % G3)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (v 3 % G3) Stomatitída (v 0 % G3) Zápcha (v 0 % G3) Nevoľnosť (v 1 % G3) Dyspepsia Abdominálna bolesť (v 0 % G3) Flatulencia	Vracanie (v 1 % G3)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 3 % G3) <sup>a</sup> Zmeny na nechtoch (v 1 % G3)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 2 % G3-4) Príznaky podobné chrípke (v 0 % G3) Asténia (v 0 % G3) Retencia tekutín	Horúčka (v 1 % G3) Orálna kandidóza Hypokalciémia (v 0 % G3) Hypofosfatémia (v 1 % G3 – 4) Hypokaliémia (v 0 % G3)

<sup>a</sup> zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 2,4 % G3/4); Neutropenická infekcia (v 2,6 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (v 3 % G3/4); Neutropénia (v 59,2 % G3/4); Trombocytopénia (v 1,6 % G3/4); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 0,6 % G3/4)	



<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (v 0,6 % G3/4); Periférna senzorická neuropatia (v < 0,1 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)	Synkopa (v 0 % G3/4); Neurotoxicita (v 0 % G3/4); Somnolencia (v 0 % G3/4)
Poruchy oka	Konjunktivitída (v < 0,1 % G3/4)	Zvýšená lakrimácia (v < 0,1 % G3/4)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,2 % G3/4)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (v 0,5 % G3/4)	Hypotenzia (v 0 % G3/4); Flebitída (v 0 % G3/4)	Lymfedém (v 0 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (v 0 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5,0 % G3/4); Stomatitída (v 6,0 % G3/4); Vracanie (v 4,2 % G3/4); Hnačka (v 3,4 % G3/4); Obstipácia (v 0,5 % G3/4)	Abdominálna bolesť (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: < 3 %); Kožné poruchy (v 0,6 % G3/4); Zmeny na nechtoch (v 0,4 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 0,7 % G3/4); Artralgia (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 10,0 % G3/4); Horúčka (G3/4: NA) Periférny edém (v 0,2 % G3/4)		

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (v 0 % G3/4); Pokles hmotnosti (v 0,2 % G3/4)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> 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 TAX 316 sa periférna senzoričná 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 senzoričná 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 TAX 316 sa u 26 pacientov (3,5 %) v ramene TAC a u 17 pacientov (2,3 %) v ramene FAC zaznamenalo kongestívne srdcové zlyhávanie (KSZ). Po vyše 30 dňoch liečby sa u všetkých pacientov s výnimkou jedného v každom ramene diagnostikovalo KSZ. Dvaja pacienti v ramene TAC a 4 pacienti v ramene FAC zomreli na zlyhávanie 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 zlyhávanie. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti v ramene TAC KSZ a dilatačná kardiomyopatia spôsobila úmrtie u jedného pacienta v ramene TAC a pozorovalo sa pretrvávanie KSZ u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

V štúdiu TAX 316 sa u 687 (92,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 645 (87,6 %) zo 736 pacientov 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 sa pozorovalo pretrvávanie alopecie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia, u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. Alopecia súvisiaca so skúšaným liekom 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) sa pozorovalo pretrvávanie alopecie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdiu TAX 316 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie bola hlásená u 202 (27,2 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a 125 (17,0 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Pozorovalo sa pretrvávanie amenorey na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) u 121 (16,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie amenorey, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia 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) sa pozorovalo pretrvávanie amenorey u 7 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdiu TAX 316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 119 (16,0 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 23 (3,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v ramene TAC (2,6 %) a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC.

V štúdiu TAX 316 bol hlásený lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 11 (1,5 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 6 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) pacienta v ramene FAC.

V štúdiu TAX 316 bola hlásená asténia, ktorá sa objavila počas sledovaného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie u 236 (31,7 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 180 (24,5 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 29 (3,9 %) pacientov v ramene TAC a u 16 (2,2 %) pacientov v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805, periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 2 (0,4 %) pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti (0 %) v ramene TAC periférny edém a bolo pozorované pretrvávanie u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC. Lymfoedém, ktorý sa spustil počas liečebného obdobia pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávanie asténie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia bolo pozorované pretrvávanie u 2 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC.

### Akútna leukémia/Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu TAX 316 bola hlásená akútna leukémia u 3 (0,4 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Jeden (0,1 %) pacient v ramene TAC a 1 (0,1 %) pacient v ramene FAC zomreli na následky AML počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov). Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 (0,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC.

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu 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

Nasledovná 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)

	<b>S primárnou profylaxiou G-CSF</b> (n = 111) n (%)	<b>Bez primárnej profylaxie G-CSF</b> (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 účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>MedDRA triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia; Infekcie (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (v 20,9 % G3/4); Neutropénia (v 83,2 % G3/4); Trombocytopénia (v 8,8 % G3/4); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závraty (v 2,3 % G3/4); Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0 % G3/4)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (v 0 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 1,0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (v 19,7 % G3/4); Nauzea (v 16 % G3/4); Stomatitída (v 23,7 % G3/4); Vracanie (v 14,3 % G3/4)	Obstipácia (v 1,0 % G3/4); Gastrointestinálna bolesť (v 1,0 % G3/4); Ezofagitída/dysfágia/ odynofágia (v 0,7 % G3/4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4)	Svrbiaca vyrážka (v 0,7 % G3/4); Zmeny na nechtoch (v 0,7 % G3/4); Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4); Horúčka (v 2,3 % G3/4); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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 použil 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 sa pacientom profylakticky podával 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 účinkov pri karcinóme hlavy a krku pre docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie

Infekcie a nákazy	Infekcia (v 6,3 % G3/4); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,3 % G3/4); Anémia (v 9,2 % G3/4); Trombocytopénia (v 5,2 % G3/4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (v 0,6 % G3/4)	Závrat	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu (v 1,7 % G3/4)	Arytmia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 0,6 % G3/4); Stomatitída (v 4,0 % G3/4); Hnačka (v 2,9 % G3/4); Vracanie (v 0,6 % G3/4)	Zápcha; Ezofagitída/dysfágia/ odynofágia (v 0,6 % G3/4); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 10,9 % G3/4)	Svrživá vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (v 0,6 % G3/4)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 6,3 % G3/4); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,3 % G3/4); Anémia (v 9,2 % G3/4); Trombocytopenia (v 5,2 % G3/4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 3,4 % G3/4); Pyrexia (v 0,6 % G3/4); Retencia tekutín; Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,6 % G3/4)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 83,5 % G3/4); Anémia (v 12,4 % G3/4); Trombocytopenia (v 4,0 % G3/4); Febrilná neutropénia		

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 12,0 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (v 0,4 % G3/4); Periférna senzorická neuropatia (v 1,2 % G3/4)	Závrat v 2,0 % G3/4); Periférna motorická neuropatia (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Poškodenie sluchu (v 1,2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 2,0 % G3/4)	Ischémia myokardu
Poruchy ciev			Porucha žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 13,9 % G3/4); Stomatitída (v 20,7 % G3/4); Vracanie (v 8,4 % G3/4); Hnačka (v 6,8 % G3/4); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (v 12,0 % G3/4); Zápcha (v 0,4 % G3/4)	Dyspepsia (v 0,8 % G3/4); Gastrointestinálna bolesť (v 1,2 % G3/4); Gastrointestinálne krvácanie (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4); Svrživá vyrážka	Suchá koža ; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (v 0,4 % G3/4)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 4,0 % G3/4); Pyrexia (v 3,6 % G3/4); Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4); Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti		Zvýšenie hmotnosti



### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

#### Benigne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

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 (disseminated intravascular coagulation, DIC), často spojená so sepsou alebo zlyhávaním viacerých orgánov.

#### Poruchy imunitného systému

Zaznamenali sa niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy s fatálnymi následkami. 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 podávania infúzie lieku.

#### Poruchy oka

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotóm), ktoré sa väčšinou zaznamenali počas podávania infúzie lieku 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, poruchy 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 (frekvencia neznáma), 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, pulmonálnej fibrózy 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).

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej 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

Prípady ako kožný *lupus erythematosus*, bulózne erupcie ako napríklad multiformný erytém a závažné kožné nežiaduce reakcie ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) boli hlásené v súvislosti s liečbou docetaxelom. V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Boli hlásené prípady pretrvávajúcej alopecie (frekvencia neznáma).

#### 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 sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe ožarovaním.

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 sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Boli hlásené prípady nerovnováhy elektrolytov. Boli hlásené prípady hyponatrémie, 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 lýtzy 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: Taxany, 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 v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba*

*Pacientky s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316):*

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS  $\geq$  80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1 – 3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina TAC) alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóriracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina FAC). Oba režimy sa podávali raz za 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podával ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná

neutropénia alebo infekcia). Pacientkam v skupine TAC sa profylakticky podávali antibiotiká – ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu alebo iná ekvivalentná terapia. V oboch skupinách sa pacientkam s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi podával po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne počas obdobia až do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia sa predpísala podľa smerníc príslušných inštitúcií a podala sa 69 % pacientok v skupine TAC a 72 % pacientok v skupine 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 =
<b>Počet pozitívnych uzlín</b>							
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 operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilé užívať chemoterapiu (GEICAM 9805):* Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu.

1 060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientok v skupine TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v

dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v skupine FAC), ako adjuvantnú liečbu operovateľného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1 998 St. Gallen (veľkosť tumoru > 2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (2. až 3. stupeň) a/alebo vek < 35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v 1. deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v skupine TAC po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie 4. stupňa sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch skupinách 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 v skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní so skupinou FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré sa liečili 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 (0,65 -1,08), 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) taktiež vyššie v skupine TAC so znížením rizika smrti o 24 % v porovnaní so skupinou 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 %.

Pozitívny 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 operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami („Intent-to-Treat“ analýza)

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio *	95 % IS
<b>Celkovo</b>	539	0,68	0,49 – 0,93
<b>Veková kategória 1</b>			
< 50 rokov	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 rokov	279	0,67	0,43 – 1,05

<b>Veková kategória 2</b>			
< 35 rokov	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 rokov	497	0,73	0,52 – 1,01
<b>Stav hormonálnych receptorov</b>			
Negatívny	195	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
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:

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazard ratio (TAC/FAC)</b>	
<b>Podskupiny pacientok</b>	(n = 539)	(n = 521)	(95 % IS)	<b>p-hodnota</b>
Spĺňajúce relatívne indikácie chemoterapie <sup>a</sup>				
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

<sup>a</sup> ER/PR-negatívny alebo 3. stupeň alebo veľkosť tumoru > 5 cm

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

#### *Docetaxel 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/m<sup>2</sup> každé tri týždne.

U pacientok po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m<sup>2</sup> 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 zlyhávanie srdca).

U pacientok po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týždňov a 6 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> vo forme 1-hodinovej infúzie alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m<sup>2</sup> 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 jednej veľkej randomizovanej štúdii fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientok s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT) s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). V oboch režimoch sa lieky podávali v 1. deň každé 3 týždne.

- Čas do progresie (time to progression, TTP) bol signifikantne vyšší v skupine AT oproti skupine AC,  $p = 0,0138$ . Medián času do progresie bol 37,3 týždňov (95 % IS: 33,4 – 42,1) v skupine AT a 31,9 týždňov (95 % IS: 27,4 – 36,0) v skupine AC.
- Celkový pomer odpovedí (overall response rate, ORR) bol signifikantne vyšší v skupine AT v porovnaní so skupinou AC,  $p = 0,009$ . V skupine AT bol ORR 59,3 % (95 % IS: 52,8 – 65,9), kým v skupine AC bol 46,5 % (95 % IS: 39,8 – 53,2).

V tejto štúdii sa ukázalo, že v skupine AT sa v porovnaní so skupinou AC častejšie vyskytla závažná 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 %). Na druhej strane, v skupine AC sa v porovnaní so skupinou AT častejšie vyskytla závažná anémia (15,8 % oproti 8,5 %) a navyše sa častejšie vyskytla závažná kardiotoxicita: kongestívne zlyhávanie srdca (3,8 % oproti 2,8 %), pokles absolútnej LVEF (left ventricular ejection fraction, ejekčná frakcia ľavej srdcovej komory)  $\geq 20$  % (13,1 % oproti 6,1 %), pokles absolútnej LVEF  $\geq 30$  % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v AT ramene (kongestívne zlyhávanie srdca) a u 4 pacientok v AC ramene (1 na septický šok a 3 na kongestívne zlyhávanie srdca).

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

*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/m<sup>2</sup>) 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 tejto pivotnej štúdií bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tejto štúdií 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 nasledovnej tabuľke:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> (26,8 – ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6 – 28,9)

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

<sup>1</sup>Analýza celého súboru (intent-to-treat)

<sup>2</sup>Odhadovaný medián prežívania

*Docetaxel v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej terapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdií bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinovej intravenózne infúzii každé tri týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 štúdie 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/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> počas 30 – 60 minút každé tri týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

Nasledovná 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 prostatyMetastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej štúdii fázy III (TAX327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS  $\geq$  60 bolo randomizovaných do nasledovných liečebných skupín:

- Docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 10 cykloch.
- Docetaxel v dávke 30 mg/m<sup>2</sup> podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov, po čom nasledovalo 5 cyklov v 6-týždňovom intervale
- Mitoxantrón v dávke 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 10 cykloch.

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

U pacientov, ktorým sa podával docetaxel každé tri týždne, sa preukázalo významne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v ramene s docetaxelom podávanom týždenne nebolo štatisticky významné v porovnaní s mitoxantrónom v kontrolnom ramene. Výsledky z hľadiska účinnosti liečby pre ramená s docetaxelom oproti kontrolnému ramenu sú zosumarizované v nasledovnej 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 <sup>†</sup> *	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	--

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

\*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

\*\*PSA, Prostatie-Specific Angigen: 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 ramenami.

*Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Štúdia STAMPEDE: V randomizovanej multicentrickej, viacramennej, viacstupňovej štúdií (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1 776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných ramien:

- Štandardná liečba + docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>, podávané každé 3 týždne v 6 cykloch
- Štandardná liečba samotná.

Docetaxelový režim bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom v dávke 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

Z 1 776 randomizovaných pacientov malo 1 086 pacientov (61 %) metastatické ochorenie, 362 pacientov bolo randomizovaných na docetaxel v kombinácii so štandardnou liečbou, 724 pacientov dostávalo štandardnú liečbu samotnú.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty bol medián celkového prežívania významne dlhší v ramene s docetaxelom ako v ramene so štandardnou liečbou samotnou, medián celkového prežívania bol o 19 mesiacov dlhší pri pridaní docetaxelu k štandardnej liečbe (HR = 0,76, 95 % IS = 0,62 – 0,92, p = 0,005).

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledovnej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a štandardnou liečbou u pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty (STAMPEDE)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + štandardná liečba	Štandardná liečba samotná
Počet pacientov s metastatickým karcinómom prostaty	362	724
Medián celkového prežívania (mesiace)	62	43
95% IS	51 – 73	40 – 48
Upravené hazard ratio	0,76	
95 % IS	(0,62 – 0,92)	
p-hodnota <sup>a</sup>	0,005	
Prežívanie bez zlyhania <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,4	12
95 % IS	16,8 – 25,2	9,6 – 12
Upravené hazard ratio	0,66	
95 % IS	(0,57 – 0,76)	
p-hodnota <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> p-hodnota vypočítaná z testu pomeru pravdepodobnosti a upravená pre všetky stratifikačné faktory (okrem centra a plánovanej hormonálnej liečby) a stratifikovaná dobou skúšania

<sup>b</sup> Prežívanie bez zlyhania: čas od randomizácie do prvého zaznamenania aspoň jedného z nasledovného: biochemické zlyhanie (definované ako zvýšenie PSA o 50 % ako sú najnižšie hodnoty v rámci 24-týždňov a vyššie ako 4 ng/ml a potvrdené opakovaným testom alebo liečbou); progresia lokálne, v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach, udalosti spojené so skeletom; alebo smrť spôsobená karcinómom prostaty.

**Štúdia CHAARTED:**

V randomizovanej multicentrickej štúdií (CHAARTED) fázy III bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného na začiatku androgén-deprivačnej terapie (ADT) u pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty. Celkovo 790 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do 2 liečebných ramien.

- ADT + docetaxel v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaný na začiatku ADT, každé 3 týždne v 6 cykloch
- ADT samotná.

Medián celkového prežívania bol štatisticky významne dlhší v ramene s docetaxelom ako v ramene so samotnou ADT, s mediánom celkového prežívania o 13,6 mesiacov dlhším pri pridaní docetaxelu k ADT (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % interval spoľahlivosti (IS) = 0,47 – 0,80, p = 0,0003).

Výsledky týkajúce sa účinnosti v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledovnej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu a ADT v liečbe pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty (CHAARTED)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + ADT	ADT samotná
Počet pacientov	397	393
Medián celkového prežívania (mesiace)		
Všetci pacienti	57,6	44,0
95 % IS	49,1 – 72,8	34,4 – 49,1
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,47 – 0,80)	--
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	--
Prežívanie bez progresie		
Medián (mesiace)	19,8	11,6
95 % IS	16,7 – 22,8	10,8 – 14,3
Upravené hazard ratio	0,60	--
95 % IS	0,51 – 0,72	--
p-hodnota*	P < 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 6 mesiacoch – n (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 12 mesiacoch – n (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do kastračne rezistentného karcinómu prostaty <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,2	11,7
95 % IS	(17,2 – 23,6)	(10,8 – 14,7)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,51 – 0,72)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do klinickej progresie <sup>c</sup>		
Medián (mesiace)	33,0	19,8
95 % IS	(27,3 – 41,2)	(17,9 – 22,8)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + ADT	ADT samotná
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,50 – 0,75)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Čas do premennej udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

\* p-hodnota na deskriptívny účel.

\*\* PSA odpoveď: odpoveď na antigény špecifické pre prostatu: hladina PSA < 0,2 ng/ml meraná pre dve konzekutívne merania s odstupom najmenej 4 týždňov.

<sup>b</sup> Čas do kastrochne rezistentného karcinómu prostaty = čas od randomizácie do progresie PSA alebo klinickej progresie (t.j. nárast symptomatických kostných metastáz, progresia podľa kritérií hodnotenia

odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) alebo klinického zhoršenia kvôli karcinómu podľa názoru investigátora), podľa toho, čo nastane skôr.

<sup>c</sup> Čas do klinickej progresie = čas od randomizácie do klinickej progresie (t.j. nárast príznakov kostných metastáz; progresia podľa RECIST alebo klinické zhoršenie kvôli karcinómu podľa názoru investigátora).

### Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v 1.deň) a 5-fluóruracilom (1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledovnej 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 (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,293 (1,041 – 1,606)	

	0,0201	
Celkový pomer odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresia ochorenia – najlepšia celková odpoveď (%)	16,7	25,9

\*Nestratifikovaný log-rank test

Analýzy podskupín pacientov podľa veku, pohlavia a rasy zhodne svedčia v prospech skupiny TCF v porovnaní so skupinou CF.

Aktualizovaná analýza prežívania, ktorá bola vykonaná počas sledovania s mediánom 41,6 mesiacov, neukázala štatisticky významný rozdiel – hoci tento bol vždy v prospech režimu TCF a tiež ukázala, že prínos TCF oproti CF je jasne viditeľný medzi 18 a 30 mesiacmi sledovania.

Vo všeobecnosti, zlepšenie kvality života quality of life, QoL) a klinický prospech zhodne poukazovali na zlepšenie v prospech skupiny 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 (TAX323)*

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO 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/ m<sup>2</sup>, po ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/ m<sup>2</sup> a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/ m<sup>2</sup> denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tieto režimy boli podávané každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ( $\geq 25\%$  redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v intervale 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/ m<sup>2</sup>, po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 mg/ m<sup>2</sup> 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 ( $\geq 25\%$  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). Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy – 2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy) alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch 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 rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5. deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdií, prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS), bol štatisticky významne dlhší ( $p = 0,0042$ ) v skupine TPF (medián PFS: 11,4 mesiacov) v porovnaní so skupinou PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), pričom medián celkového sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania (overall survival, OS) bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech skupiny TPF (medián OS: 18,6 mesiacov) v porovnaní so skupinou PF (medián OS: 14,5 mesiacov), pričom redukcia rizika mortality bola 28 %,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinností sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

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

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)
Upravený 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)	67,8 (60,4 – 74,6)	53,6 (46,0 – 61,0)
***p-hodnota	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS)	72,3 (65,1 – 78,8)	58,6 (51,0 – 65,8)
***p-hodnota	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4 – 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 – 17,4)
Hazard ratio (95 % IS) **p-hodnota	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457	

Hazard ratio menší ako 1 je v prospech kombinácie docetaxel + cisplatina + 5-FU

\*Cox model (úprava vzhľadom na primárne miesto tumoru, klinické štádiá T a N a PSWHO)

\*\*Log-rank test

\*\*\*Chi-kvadrát test

Parametre kvality života: U pacientov liečených TPF sa zaznamenalo štatisticky významne menšie zhoršenie ich celkového zdravotného skóre (global health score) v porovnaní s tými pacientmi, ktorí boli liečení PF (p = 0,01, pri použití stupnice EORTC QLQ-C30).

Parametre klinického prínosu: Špecifická škála výkonnostného stavu pre hlavu a krk (performance status scale for head and neck, PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálneho stavu stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní so skupinou PF.

Medián času do prvého zhoršenia výkonnostného stavu podľa WHO bol štatisticky významnejšie dlhší v skupine TPF v porovnaní so skupinou PF. Zlepšenie skóre intenzity bolesti počas terapie v oboch skupinách poukazuje na adekvátnu liečbu bolesti.

*Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX324)*

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej klinickej štúdií fázy III (TAX324). V tejto štúdií bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN s výkonnostným stavom podľa WHO bol 0 alebo 1 randomizovaných do jedného alebo do dvoch skupín. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neoperovateľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovať orgán. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania a úspech zachovania orgánu nebol formálne hodnotený. Pacientom v skupine s docetaxelom sa podávala intravenózna infúzia 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu (T) v 1. deň, po ktorej nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná vo forme 30-minútovej až 3-hodinovej intravenózne infúzie a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň 1. do 4. dňa. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetkým pacientom bez progresívneho ochorenia sa podľa protokolu (TPF/CRT) podávala chemorádioterapia (CRT). Pacientom v komparatívnej skupine sa podávala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> vo forme 30-minútovej až 3-hodinovej intravenózne infúzie v 1. deň a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň od 1. do 5. dňa. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetkým pacientom bez progresívneho ochorenia sa podľa protokolu (PF/CRT) podávala CRT.

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT.. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme jednod hodinovej intravenózne infúzie v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa podala pomocou vysokovoltážneho zariadenia 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. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdií, celkové prežitie (OS, overall survival), bol významne dlhší (log-rank test, p = 0,0058) v režime s docetaxelom (medián OS: 70,6 mesiacov) v porovnaní s PT (medián OS: 30,1 mesiacov), pričom redukcia rizika mortality v porovnaní s PF bola 30 % (HR = 0,70; 95 % IS = 0,54 – 0,90) s celkovým mediánom sledovania 41,9 mesiacov. Sekundárny koncový ukazovateľ, PFS, preukázal 29 % redukciu rizika progresie alebo smrti a 22-mesačné zlepšenie mediánu 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 nasledovnej tabuľke:

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

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>Docetaxel+ Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Medián celkového 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 (mesiace) (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 % IS)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***p-hodnota	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 % IS)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***p-hodnota	0,209	

Hazard ratio menší ako 1 je v prospech kombinácie docetaxel + cisplatina + fluóruracil

\*neupravený log-rank test

\*\*neupravený 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 docetaxelom 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 – 115 mg/m<sup>2</sup>. 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 (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdiu na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

### Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jedn hodinovej 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>14</sup>C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom aj stolicou, a to po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovanou 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 vylúčilo vo forme nezmeneného liečiva.

## Osobitné 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, ktoré svedčili o miernej alebo stredne závažnej poruche pečenej funkcie (ALT, AST  $\geq$  1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou  $\geq$  2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

### Retencia tekutín

Klírens docetaxelu sa nezmenil u pacientov s miernou až 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 ani 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 na testes zistené v štúdiách toxicity u hlodavcov naznačujú, že docetaxel môže zhoršiť samčiu plodnosť.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina citrónová  
etanol, bezvodý  
makrogol 300  
polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka: 36 mesiacov

#### Po zriedení

Po zriedení v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztoku glukózy sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 4 hodín, ak sa roztok uchováva pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek uchovávajte pri teplote do 25 °C.  
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.  
Podmienky uchovávania nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

2 ml, 8 ml alebo 16 ml injekčná liekovka (z číreho skla typu I s obalom ONCO-TAIN® alebo bez neho) s chlórbutylovou kaučukovou zátkou a hliníkovou pečaťou s plastickým vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 1 x 2 ml, 1 x 8 ml alebo 1 x 16 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podobne ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná opatrnosť aj pri zaobchádzaní s docetaxelom a príprave roztokov z tohto lieku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Pokyny pre bezpečné zaobchádzanie a likvidáciu antineoplastických látok

#### Príprava

Je potrebné konzultovať miestne predpisy o bezpečnej príprave a zaobchádzaní.

Prípravovať cytostatiká a zaobchádzať s nimi majú iba pracovníci vyškolení na bezpečné zaobchádzanie s takýmito látkami. S cytotoxickými látkami nemajú zaobchádzať gravidné pracovníčky.

Všetci pracovníci, ktorí zaobchádzajú s cytostatickými látkami majú byť adekvátne chránení použitím vhodného ochranného vybavenia vrátane jednorazových rukavíc, vhodnej ochrany očí, masky na tvár a plášťa s dlhými rukávami. Príprava a manipulácia s roztokmi sa má vykonať na mieste určenom na tento účel.

#### Kontaminácia

V prípade kontaktu s kožou ju okamžite dôkladne umyte mydlom a vodou, pričom dávajte pozor, aby ste kožu nedrhli. Na ošetrovanie prechodnej bolesti kože sa môže použiť jemný krém. V prípade kontaktu s očami ich prepláchnite veľkým množstvom vody alebo 0,9 % roztokom chloridu sodného. Absolvujte lekárske vyšetrenie.

V prípade rozliatia má školený personál, oblečený vo vhodnom osobnom ochrannom výstroji, odstrániť maximálne množstvo materiálu použitím cytostatického setu na rozliatie alebo označiť miesto savým materiálom. Plocha sa má premyť veľkým množstvom vody. Všetok kontaminovaný čistiaci materiál sa má zlikvidovať podľa popisu uvedeného nižšie.

#### Likvidácia

Všetok kontaminovaný zbytkový materiál (vrátane ostrých predmetov, obalov, savých materiálov, nepoužitých roztokov, atď.) sa má umiestniť do príslušných zapečatených a označených, nepriepustných vakov určených na likvidáciu odpadu alebo do pevných obalov na odpad a spáliť v súlade s miestnymi postupmi na likvidáciu nebezpečného odpadu.

#### Pokyny na prípravu

Pozri časť 6.3 Čas použiteľnosti.

Pred použitím zrakom skontrolujte. Majú sa použiť len číre roztoky bez viditeľných častíc.

**Pred použitím sa musí zriediť.**

Neodporúča sa kontakt docetaxelu s plastifikovaným PVC príslušenstvom alebo pomôckami, ktoré sa používajú na prípravu infúzných roztokov. Všetky roztoky docetaxelu sa majú uchovávať vo fľašiach (sklo, polypropylén) alebo plastových vakoch (polypropylén, polyolefín) a podávať pomocou polyetylénových administratívnych setov, aby sa minimalizovalo vystavenie pacienta plastikátoru DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate), ktorý sa môže vyluhovať z PVC infúzných vakov alebo setov.

Vstreknite požadovaný objem do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej buď:

- injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo
- glukózu 50 mg/ml (5 %)

Ak sa vyžaduje dávka docetaxelu vyššia ako 200 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

**Kompatibilita:** Neodporúča sa miešať docetaxel s inými liečivami.

**Podávanie:** Pokyny na podávanie, pozri časť 4.2.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0754/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júla 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024