

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát  
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát  
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu.

### Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s objemom 1 ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu.

### Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s objemom 4 ml koncentráту obsahuje 80 mg docetaxelu.

### Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s objemom 8 ml koncentráту obsahuje 160 mg docetaxelu.

### Pomocné látky so známym účinkom

#### Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka koncentráту obsahuje 0,5 ml bezvodého etanolu (395 mg).

#### Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka koncentráту obsahuje 2 ml bezvodého etanolu (1,58 g).

#### Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka koncentráту obsahuje 4 ml bezvodého etanolu (3,16 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, žltý až hnedožltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

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

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

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

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

Docetaxel Accord v monoterapii sa indikuje na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie. Predchádzajúca liečba mala obsahovať antracyklíny alebo alkylačné látky.

Docetaxel Accord v kombinácii s trastuzumabom sa indikuje na liečbu pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, u ktorých nádor nadmerne exprimuje HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie.

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Docetaxel Accord sa indikuje na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie.

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

#### Karcinóm prostaty

Docetaxel Accord v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom prostaty neodpovedajúcim na hormonálnu liečbu.

#### Adenokarcinóm žalúdka

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

#### Karcinóm hlavy a krku

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

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

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

#### Dávkovanie

Pre karcinóm prsníka, nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm žalúdka a karcinóm hlavy a krku premedikácia pozostáva z perorálnych kortikoidov, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg dvakrát denne) počas 3 dní počínajúc 1. dňom pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie je kontraindikovaná (pozri časť 4.4).

Pre karcinóm prostaty, kde sa súčasne používa prednizón alebo prednizolón, je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

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

Docetaxel sa podáva ako jednohodinová infúzia každé tri týždne.

#### Karcinóm prsníka

V adjuvantnej liečbe operabilného karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s negatívnymi uzlinami sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky v priebehu liečby).

Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V prvej línii 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 podaná raz za tri týždne, trastuzumab je podávaný týždenne. V pilotnej klinickej štúdií bola zahájená úvodná infúzia docetaxelu v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali bezprostredne po ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s kapecitabínom sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1250 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 sa nachádza 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

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

#### Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu ako jednohodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1 až 3-hodinová infúzia (obidva lieky len v deň 1), potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní, so začiatkom na konci infúzie cisplatiny. Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacientom musí byť podávaná premedikácia antiemetikami a príslušná hydratácia pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologickej toxicity sa má profylakticky použiť G-CSF (pozri taktiež Úprava dávky v priebehu liečby).

#### Karcinóm hlavy a krku

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

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)  
Na indukčnú liečbu neoperovateľného lokálne pokročilého skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)

Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neodstrániteľný, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1000 mg/m<sup>2</sup>/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

### Úprava dávky v priebehu liečby

#### Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov  $\geq 1500$  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 ťažká periférna neuropatia, musí 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>, musí 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, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby  $< 25\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, musí sa v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m<sup>2</sup>. Informácie o úprave dávky cisplatiny sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností.

#### V kombinácii s kapecitabínom

- Modifikácie dávok kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.
- U pacientov, u ktorých sa prvýkrát vyskytol stupeň toxicity 2 a pretrváva do času, kedy má nasledovať ďalšia liečba docetaxel/kapecitabín, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a vrátíme sa k 100 % pôvodnej dávke.
- U pacientov s druhým výskytom stupňa toxicity 2, alebo s prvým výskytom stupňa toxicity 3 kedykoľvek počas liečebného cyklu, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a potom pokračujeme liečbou s docetaxelom 55 mg/m<sup>2</sup>.
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú 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 použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na  $> 1500$  buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na  $> 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu. (pozri časť 4.4).

Odporúčaná úprava dávok kvôli toxicite u pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (5-FU):

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

Modifikácie dávok cisplatinu a 5-fluóruracilu sa nachádzajú v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností .

V pilotnej štúdií sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (vrátane prolongovanej neutropénie, febrilnej neutropénie či infekcie), odporúčalo použiť v každom nasledujúcom cykle ako profylaktické krytie G-CSF (napr. deň 6-15).

#### Osobitné skupiny pacientov:

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vychádzajúc z 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 normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 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 vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktné odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znižovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poruchou funkcie pečene 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 žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku.

Pre liečbu pacientov 60 a viac ročných docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom 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**

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov  $< 1500$  buniek/mm<sup>3</sup>.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Musia sa vziať do úvahy 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 počínajúc 1. dňom pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie je kontraindikovaná, znížiť výskyt a závažnosť retencie telesných tekutín a rovnako aj závažnosť hypersenzitívnych reakcií. Pri karcinóme prostaty je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.2).

## Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu  $\geq 1500$  buniek/mm<sup>3</sup> (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> po dobu sedem 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 vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF majú byť dôsledne monitorovaní (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 najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie 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).

## Retencia tekutín

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

## 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 hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickej fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu > ULN a/alebo s hodnotami ALT a AST > 3,5-krát ULN, so súčasnými zvýšenými hodnotami alkalickej fosfatázy > 6-násobok ULN, nie je možné odporučiť zníženie dávky a docetaxel sa okrem striktno odôvodnených prípadov nesmie podávať.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znižovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný.



O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poruchou funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

O pacientoch s vážnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sú liečení docetaxelom, nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### Nervový systém

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

### Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom bolo pozorované zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so 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 ďalej musí monitorovať počas celej liečby (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať tie pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

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

Odporúča sa základné kardiologické vyšetrenie.

### Poruchy oka

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

### Ostatné

Ženy a muži vo fertílno m veku musia v priebehu terapie používať účinnú antikoncepciu a muži minimálne po dobu nasledovných 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.6).

Je nutné vyhnúť sa súčasnému 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 používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

#### Komplikovaná neutropénia

Pacientkám, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (prolongovaná neutropénia, febrilná neutropénia alebo infekcia), sa má zvážiť 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 skorým prejavom závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia byť bezodkladne posúdené a liečené.

### Kongestívne srdcové zlyhanie (Congestive heart failure, CHF)

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú monitorovať u pacientok symptómy kongestívneho zlyhanie 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).

### Leukémia

U pacientok liečených docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC) sa v dôsledku rizika oneskorenej myelodysplázie alebo myeloidnej leukémie vyžaduje následné hematologické sledovanie.

### 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 v koncovej analýze úplne nepreukázal (pozri časť 5.1).

### Starší pacienti

O používaní docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientov vo veku > 70 rokov je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov.

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom a zaradených do štúdie karcinómu prostaty bolo 209 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere  $\geq 10\%$  vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

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

### Pomocné látky

50 % lieku tvorí bezvodý etanol (alkohol), t.j. až 395 mg bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína.

Môže byť škodlivý pre osoby trpiace alkoholizmom, taktiež pre tehotné alebo dojčiace ženy, deti a vysoko rizikové skupiny, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Je potrebné venovať pozornosť možným účinkom na centrálny nervový systém.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu vyskytnúť nežiaducich reakcií docetaxelu zvýšiť. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnej liečbe silným CYP3A4

inhibítorom (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií so 7 pacientami súčasné podávanie docetaxelu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom vedie ku významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje CYP3A4 a prednizón, ako je známe, indukuje CYP3A4. Žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu sa nepozoroval.

Docetaxel sa výrazne viaže na proteíny (> 95 %). Napriek tomu, že sa prípadná interakcia docetaxelu so súbežne podávanými liečivami *in vivo* oficiálne neskúmala, väzbu docetaxelu na proteíny *in vitro* neovplyvnili interakcie s 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 naznačili možné interakcie 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 fertílno m veku/Antikoncepčia u mužov a žien

Ženám vo fertílno m veku liečeným docetaxelom sa má odporučiť zabrániť otehotneniu. Ak by došlo k otehotneniu, okamžite musí byť o tom informovaný ošetrujúci lekár.

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov, u potkanov taktiež zníženie plodnosti. Docetaxel môže mať škodlivé účinky na plod, keď je podávaný počas gravidity, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá. Počas gravidity sa preto 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 dojčiat, dojčenie sa musí počas liečby docetaxelom prerušiť.

##### Fertilita

V predklinických štúdiách má docetaxel genotoxické účinky a môže mať vplyv na mužskú fertilitu (pozri časť 5.3). Preto sa mužom liečeným docetaxelom odporúča, aby nepočali dieťa počas liečby a až do 6 mesiacov po jej ukončení; odporúča sa vyhľadať odbornú radu ohľadom konzervácie spermii pred začatím liečby.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Množstvo alkoholu v tomto lieku 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 týkajúci sa všetkých indikácií

Nežiaduce účinky, ktoré možno alebo pravdepodobne súviseli s podaním docetaxelu, sa získali od:

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxel v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorí dostávali 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).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (stupeň 3 = G3; stupeň 3-4 = G3/4; stupeň 4 = G4), COSTART a MedDRA termínov. Frekvencie výskytu sa definujú ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky samotného docetaxelu sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania ťažkej neutropénie ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup>) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dávnenie, stomatitída, diareja a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

Pre kombináciu s trastuzumabom sa uvádzajú nežiaduce účinky (všetkých stupňov), ktoré sa zaznamenali u  $\geq 10$  %. V porovnaní s monoterapiou docetaxelu bol v ramene s kombináciou s trastuzumabom zvýšený výskyt závažných nežiaducich účinkov (40 % oproti 31 %) a nežiaducich účinkov stupňa 4 (34 % oproti 23 %).

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

#### Poruchy imunitného systému

Hypersenzitívne reakcie sa väčšinou rozvinuli v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, zvyčajne sa hodnotili ako mierne až stredne ťažké. Najčastejšie sa zaznamenali nasledujúce príznaky: začervenanie, svrbiaca alebo nesvrbiaca vyrážka, tlak na hrudníku, bolesť chrbta, dyspnoe a horúčka alebo zimnica. Ako závažné reakcie sa hodnotili hypotenzia a/alebo bronchospazmus alebo generalizovaná vyrážka/erytém (pozri časť 4.4).

#### Poruchy nervového systému

Rozvoj ťažkej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne ťažké neurosenzorické ťažkosti sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické príznaky sa väčšinou prejavujú slabosťou.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pozorovali sa reverzibilné kožné reakcie, väčšinou sa hodnotili ako mierne až stredne ťažké. Reakcie sa prejavili vo forme vyrážky vrátane lokalizovaných exantémov najmä 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 vysadeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne: hyperpigmentácia, zápal, sčervenanie alebo vysušenie kože, flebitída alebo extravazácia a opuch žily.

Zaznamenala sa retencia tekutín vrátane takých účinkov ako je periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa obvykle objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Retencia tekutín je kumulatívna, čo do výskytu a závažnosti (pozri časť 4.4).

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

<b>MedDRA triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce udalosti</b>	<b>Časté nežiaduce udalosti</b>	<b>Menej časté nežiaduce udalosti</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7 %, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4 %); Anémia (G3/4: 8,9 %); Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4 %); Dysgeúzia (závažná: 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7 %)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 5,3 %); Diarea (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Vracanie (G3/4: 3 %)	Obstipácia (závažná: 0,2 %); Abdominálna bolesť (závažná: 1 %); Gastrointestinálne krvácanie (závažné: 0,3 %)	Ezofagitída (závažná: 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9 %); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4 %)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná: 6,5 %); Asténia (závažná: 11,2 %); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť v hrudi bez postihnutia srdca (závažná 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 5 %); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzostup AST (< 3 %); G3/4 vzostup ALT (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

*Poruchy nervového systému*

Údaje o reverzibilitě sú dostupné asi u 35,3 % pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii. Účinky spontánne vymizli v priebehu 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*

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 1000 mg/m<sup>2</sup> a priemerný čas do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (interval 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (priemerná kumulatívna dávka: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 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 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>MedDRA triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce udalosti</b>	<b>Časté nežiaduce udalosti</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 54,2 %); Anémia (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenia (G4: 1,7 %)	Febrilná neutopénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitída (G3/4: 1,7 %); Vracanie (G3/4: 0,8 %); Diarea (G3/4: 1,7 %)	Obstipácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 0,8 %)	Zmeny na nechtoch (závažné: 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 12,4 %); Retencia tekutín (závažná: 0,8 %); Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7 %); Anémia (G3/4: 9,4 %); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (G3: 0,4 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitída (G3/4: 7,8 %); Diarea (G3/4: 6,2 %); Vracanie (G3/4: 5 %), Obstipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4 %); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1 %); Retencia tekutín (závažná: 1,2 %); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzostup AST (< 1 %); G3/4 vzostup ALT (< 1 %)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5 %); Anémia (G3/4: 6,9 %); Trombocytopénia (G4: 0,5 %)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného	Hypersenzitivita (G3/4:		



MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
systemu	2,5 %)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 3,7 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7 %)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia (G3/4: 0,7 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Vracanie (G3/4: 7,6 %); Diarea (G3/4: 6,4 %); Stomatitída (G3/4: 2 %)	Obstipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7 %); Kožné reakcie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9 %); Retencia tekutín (závažná: 0,7 %); Horúčka (G3/4: 1,2 %)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1 %); G3/4 vzostup ALT (1,3 %)	G3/4 vzostup AST (0,5 %); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (0,3 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32 %); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním 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		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	
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	Nárast hmotnosti	

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

*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 Hereceptinom v kombinácii s docetaxelom (23 % oproti 17 % u pacientov liečených docetaxelom samotným).

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Symptomatické srdcové zlyhanie sa zaznamenalo u 2,2 % pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov, ktorým bol podávaný docetaxel samotný. V ramene docetaxelu v kombinácii s trastuzumabom dostalo predtým 64 % pacientov antracyklínovú adjuvantnú liečbu v porovnaní s 55 % takýchto pacientov v ramene s docetaxelom samotným.

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 63 %); Anémia (G3/4: 10 %)	Trombocytopénia (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1 %) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: < 1 %); Parestézia (G3/4: < 1 %)	Závraty; Bolesť hlavy (G3/4: < 1 %); Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngálna bolesť (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašeľ (G3/4: < 1 %); Epistaxa (G3/4: < 1 %)
Poruchy gastrointestinálneho	Stomatitída (G3/4: 18 %);	Bolesť v hornej časti brucha;

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
traktu	Diarea (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Vracanie (G3/4: 4 %); Obstipácia (G3/4: 1 %); Abdominálna bolesť (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24 %); Alopécia (G3/4: 6 %); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2 %)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: < 1 %); Odfarbenie nechtoch; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2 %); Artralgia (G3/4: 1 %)	Bolesť v končatinách (G3/4: < 1 %); Bolesť chrbta (G3/4: 1 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Únava/slabosť (G3/4: 5 %); Periférny edém (G3/4: 1 %)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prostaty pre docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32 %); Anémia (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopénia (G3/4: 0,6 %); Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2 %); Dysgeúzia (G3/4: 0 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0,6 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (G3/4: 0,3 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašeľ (G3/4: 0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 2,4 %); Diarea (G3/4: 1,2 %); Stomatitída/faryngitída (G3/4: 0,9 %); Vracanie (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch	Exfoliatívna vyrážka (G3/4: 0,3 %)

	(nezávažné)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia (G3/4: 0,3 %); Myalgia (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava (G3/4: 3,9 %); Retencia tekutín (závažná: 0,6 %)	

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre docetaxel 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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenia (G3/4: 1,6 %); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6 %); Periférna senzoričná neuropatia (G3/4: <0,1 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Diarea (G3/4: 3,4 %); Obstipácia (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: < 3 %);		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
	Kožné poruchy (G3/4: 0,6 %); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7 %); Artralgia (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 10,0 %); Horúčka (G3/4: NA) Periférny edém (G3/4: 0,2 %)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0 %); Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre docetaxel 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 TAX316 sa periférna senzorická 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 senzorická neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v ramene FAC vyvinulo kongestívne srdcové zlyhanie. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti v TAC ramene CHF a dilatčná kardiomyopatia spôsobila úmrtie u jedného pacienta v ramene TAC a pozorovalo sa pretrvávanie CHF u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V štúdiu TAX316 sa u 687 (92,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 645 (87,6 %) pacientov zo 736 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 pretrvávajúce 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. Alopecie 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 pretrvávajúce 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 TAX316 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 pretrvávajúce 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 pretrvávajúce 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 pretrvávajúce 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 TAX316 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 TAX316 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 pretrvávajúce 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 (stredná doba sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávajúce 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 pretrvávajúce 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 pretrvávajúce lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávajúce 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 pretrvávajúce 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 TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 43 (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*

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

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

	<b>S primárnou profylaxiou G-CSF (n = 111) n ( %)</b>	<b>Bez primárnej profylaxie G-CSF (n = 421) n ( %)</b>
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 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>MedDRA triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce udalosti</b>	<b>Časté nežiaduce udalosti</b>
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia; Infekcie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9 %); Neutropénia (G3/4: 83,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 8,8 %); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Závraty (G3/4: 2,3 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0, %)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (G3/4: 0 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0 %)

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

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

Febrilná neutropénia sa vyskytla u 17,2 % pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 13,5 % pacientov, bez ohľadu na použitie G-CSF. G-CSF sa použilo na sekundárnu profylaxiu u 19,3 % pacientov (10,7 % cyklov). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 12,1 % pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 3,4 % pacientov, keď pacienti dostávali profylakticky G-CSF, u pacientov bez profylaxie G-CSF sa febrilná neutropénia vyskytla u 15,6 % a neutropenická infekcia u 12,9 % pacientov (pozri časť 4.2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme hlavy a krku pre docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3 %); Anémia (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenia (G3/4: 5,2 %)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6 %)		



MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischémia (G3/4: 1,7 %)	Arytmia (G3/4: 0,6 %)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitída (G3/4: 4,0 %); Hnačka (G3/4: 2,9 %); Vracanie (G3/4: 0,6 %)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/odyn ofágia (G3/4: 0,6 %); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 10,9 %)	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4 %); Horúčka (G3/4: 0,6 %); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5 %); Anémia (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenia (G3/4: 4,0 %); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0 %)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4 %); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Závraty (G3/4: 2,0 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0 %)	Myokardiálna ischemia
Poruchy ciev			Poruchy žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitída (G3/4: 20,7 %); Vracanie (G3/4: 8,4 %); Hnačka (G3/4: 6,8 %); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 12,0 %); Obstipácia (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0 %); Svrbiaca vyrážka	Suchá koža; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 4,0 %); Pyrexia (G3/4: 3,6 %); Retencia tekutín (G3/4: 1,2 %); Opuch (G3/4: 1,2 %)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles hmotnosti		Nárast hmotnosti

### Post-marketingový výskyt

#### *Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)*

Prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu boli hlásené v súvislosti s docetaxelom pri použití v kombinácii s inými chemoterapeutikami a /alebo rádioterapiou.

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Zaznamenala sa supresia kostnej drene a ďalšie hematologické nežiaduce účinky. Zaznamenala sa diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), často spojená so sepsou alebo zlyhaním 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 vyskytli zriedkavé prípady konvulzie alebo prechodnej straty vedomia. Niekedy nastali tieto reakcie počas infúzie.

#### *Poruchy oka*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky prejavili počas infúzie lieku a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu ústiace do excesívneho slzenia. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

Zaznamenali sa zriedkavé prípady ototoxicity, poruchy sluchu a/alebo strata sluchu.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

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

#### *Poruchy ciev*

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí 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.

Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hepatitídy, niekedy fatálne, primárne u pacientov s preexistujúcimi poruchami pečene

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V súvislosti s docetaxelom sa veľmi zriedkavo zaznamenal kožný lupus erythematosus a bulózne exantémy ako napríklad multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza. V niektorých prípadoch k výskytu týchto účinkov môžu prispieť iné sprievodné faktory. V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, zvyčajne predchádzané periférnym lymfédómom. Boli hlásené prípady trvalej 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 súčasť liečby nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Zriedkavo sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe žiarením.

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 hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou. Bola pozorovaná hypokalémia, hypomagnezémia a hypokalcémia, zvyčajne v spojení s gastrointestinálnymi poruchami a najmä s hnačkou.

#### 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**

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe antidotum. Pri predávkovaní sa musí pacient hospitalizovať na špecializovanom oddelení a starostlivo monitorovať vitálne funkcie. V prípadoch predávkovania možno očakávať exacerbáciu nežiaducich účinkov. Hlavné komplikácie pri predávkovaní sú supresia kostnej drene, periférna neurotoxicita a mukozitída. Pacient sa musí liečiť G-CSF čo najrýchlejšie po zistení predávkovania. Ďalšia liečba, ak je potrebná, je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné produkty, taxány, ATC kód: L01CD-02

#### Mechanizmus účinku

Docetaxel je antineoplastická látka podporujúca zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov a brániaca ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu. Väzba docetaxelu na mikrotubuly nemení počet protofilamentov.

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

#### Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa zistilo, že docetaxel je *in vitro* cytotoxický 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 (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 operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316)

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným 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 1491 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> (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruuracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5.dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69 % pacientok, ktoré dostávali TAC a 72 % pacientok, ktoré dostávali FAC. Vykonali 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 operabilným 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 operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 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 ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluórouracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxal sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumorami po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkám, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po vyše 5 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 77 mesiacov).

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

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

Pri mediáne času sledovania 77 mesiacov bolo celkové prežívanie (OS) vyššie v ramene TAC so znížením rizika smrti o 24 % v porovnaní s ramenom FAC (hazard ratio = 0,76; 95 % IS (0,46-1,26); p = 0,29). Avšak celkové prežívanie nebolo signifikantne rozdielne medzi oboma skupinami. Pri mediáne času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov mali pacientky liečené TAC 9 % zníženie rizika úmrtia v porovnaní s pacientkami liečenými FAC (hazard ratio = 0,91, 95 % IS (0,63-1,32)). Miera prežitia bola 93,7 % v ramene TAC a 91,4 % v ramene FAC v časovom bode sledovania 8 rokov a v časovom bode sledovania 10 rokov v ramene TAC 91,3 % a v ramene FAC 89 %.

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 operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami („Intent-to-treat“ analýza)

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene 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	0,7	0,45-1,1
Pozitívny	344	0,62	0,4-0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40-1
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Podskupiny pacientok	(n=539)	(n=521)	(95 % IS)	p-hodnota
Spĺňajúce relatívne indikácie chemoterapie <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-fluórouracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

*Docetaxel v monoterapii*

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov 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 3 týždne.

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu docetaxelom vzrástol (52 % oproti 37 %, p = 0,01) a skrátila sa doba odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňov, p = 0,007), bez vplyvu zostala priemerná doba prežitia (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicín 14 mesiacov, p = 0,38) a čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicín 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 (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

U pacientov 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 týždňov p = 0,0004) a predĺžila sa priemerná doba prežitia (11 mesiacov oproti 9 mesiacov, p = 0,01).

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdií fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientov, ktorých predchádzajúca liečba obsahovala antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientov, ktorí dostávali buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m<sup>2</sup> ako 3-hodinovú infúziu. Oba režimy sa podávali každé 3 týždne.

Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového podielu pacientov s odpoveďou na liečbu (32 % oproti 25 %, p = 0,10), docetaxel predlžoval medián času do progresie ochorenia (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 stupňa 3/4 sa pozorovalo pri docetaxeli v monoterapii (55,4 %) v porovnaní s paklitaxelom (23,0 %).

#### *Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom*

V štúdií fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov 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>) (AT režim) s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC režim). V oboch režimoch sa lieky podávali v deň 1 každé 3 týždne.

- Čas do progresie bol signifikantne vyšší v AT režime oproti AC režimu, p = 0,0138. Priemerný čas do progresie bol 37,3 týždňov (95 % IS: 33,4 – 42,1) v režime AT a 31,9 týždňov (95 % IS: 27,4 – 36,0) v režime AC.
- Celkový podiel pacientov s odpoveďou na liečbu bol signifikantne vyšší v AT režime v porovnaní s AC režimom, p = 0,009. V AT režime bol celkový podiel pacientov s odpoveďou na liečbu 59,3 % (95 % IS: 52,8 – 65,9), kým v AC režime, kde bol celkový podiel pacientov s odpoveďou na liečbu 46,5 % (95 % IS: 39,8 – 53,2).

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



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

#### *Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom*

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok dostávalo predtým adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či dostávali predtým adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pilotnej štúdií bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (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 nasledujúcej tabuľke:

Parameter	Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> n = 94
Podiel 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 = 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>Stanovený medián prežívania

#### *Docetaxel v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdií bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinovej intravenózne infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1250 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 jednohodinovej intravenózne infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel 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). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

##### *Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie*

V štúdií fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňov) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s Best Supportive Care. Podiel 1-ročného prežitia 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> v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liekov súvisiacich s ochorením (p = 0,06) a rádioterapie (p < 0,01). Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8 % a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

#### *Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie*

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % a 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 3 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 za minútu) 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).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy 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 ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]
Celkový podiel odpovedí ( %):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]

\*:Korigované pre viacnásobné porovnávanie a adjustované 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, zmeny v celkovom stave 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 kombináciou VCis.

#### Karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty neodpovedajúcim na hormonálnu liečbu. Celkový počet 1006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.

- Mitoxantrón 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne po 10 cyklov.

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

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v ramene s docetaxelom nebolo štatisticky významné v porovnaní s mitoxantrónom v kontrolnom ramene. Výsledky z hľadiska účinnosti liečby pre rameno docetaxelu oproti kontrolnému ramenu sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Koncový ukazovateľ	Docetaxel každé 3 týždne	Docetaxel každý týždeň	Mitoxantrón každé 3 týždne
Počet pacientov	335	334	337
Medián prežívania (mesiace)	18,9	17,4	16,5
95 % IS	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95 % IS	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-hodnota <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: Prostatický špecifický antigén

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

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

### Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, 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 deň 1) 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 deň 1) a 5-fluóruracilom (1000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne. V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1-16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1-12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo

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

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

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

\*nestratifikovaný logrank test

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

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

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

Karcinóm hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)  
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali docetaxel (T) v dávke  $75 \text{ mg/m}^2$ , po ktorom nasledovala cisplatina v dávke  $75 \text{ mg/m}^2$  a potom 5-fluóruuracil v dávke  $750 \text{ mg/m}^2$  denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ( $\geq 25\%$  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 (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatínu (P) v dávke  $100 \text{ mg/m}^2$ , po ktorom nasledoval 5-fluóruuracil (F) v dávke  $1000 \text{ mg/m}^2$  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).

Regionálna liečba rádiáciou sa uskutočnila buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo akcelerovanými/hyperfrakcionovanými režimami rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred alebo po rádioterapii. Pacienti v ramene TPF dostávali profylaxiu antibiotikami a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní počínajúc v deň 5 každého cyklu, alebo ekvivalent. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdií, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov),  $p = 0,0042$ , pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28 %,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Adjustovaný Hazard ratio (95 % IS)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-hodnota	0,0042	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % IS)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-hodnota	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 štúdií [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)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-hodnota	0,0457	

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\*Chi-kvadrát test

*Parametre kvality života*

U pacientov liečených TPF sa zaznamenalo štatisticky významne menšie zhoršenie ich celkového zdravotného skóre 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 (PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálnosti stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní s ramenom PF.

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

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

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, klinickej štúdií fázy III (TAX324). V tejto štúdií bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neodstrániteľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovania orgánu. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania, a úspech zachovania orgánu nebol formálne určený. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali intravenóznou infúziou 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m<sup>2</sup>/deň od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m<sup>2</sup>/deň od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

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

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Celkový medián prežívania (mesiace) (95 % CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95 % CI) *p-hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	

Medián PFS (mesiacov) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio: (95 % CI) **p-hodnota	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na chemoterapiu ( %) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] ( %) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\*upravený log-rank test

\*\*upravený log-rank test, neupravený pre viacnásobné porovnania

\*\*\*Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama 11,1 hod. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

### Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m<sup>3</sup> a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

### 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 a stolicou po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovananej cytochrómom P450. Vylučovanie močom predstavovalo zhruba 6 %, stolicou 75 % podanej rádioaktivity. Okolo 80 % rádioaktivity vylučovanej stolicou sa vylúči v priebehu prvých 48 hodín ako hlavný neaktívny metabolit a tri menej významné neaktívne metabolity. Veľmi malé množstvo sa vylúči vo forme nezmeneného liečiva.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek a pohlavie*

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

#### *Porucha pečene*

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o ľahkom alebo stredne ťažkom poškodení pečeneových funkcií (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 ľahkou alebo stredne ťažkou retenciou tekutín. Údaje týkajúce sa pacientov so závažnou retenciou tekutín nie sú k dispozícii.

#### Kombinovaná liečba

##### *Doxorubicín*

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

##### *Kapecitabín*

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

##### *Cisplatina*

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

##### *Cisplatina a 5-fluóruracil*

Kombinované podávanie docetaxelu, cisplatiny a 5-fluóruracilu u 12 pacientov so solídnym tumorom 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 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

Ukázalo sa, že docetaxel je mutagénny 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

Polysorbát 80  
Bezvodý etanol  
Kyselina citrónová bezvodá

### 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

2 roky

#### Po otvorení injekčnej liekovky

Každá liekovka je na jednorázové použitie a má byť použitá ihneď po otvorení. Ak nie je použitá okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.

#### Po pridaní do infúzneho vaku

Z mikrobiologického hľadiska zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a liek sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.

Ak je docetaxel infúzny roztok po pridaní do infúzneho vaku uchovávaný pri teplote do 25 °C, je stabilný po dobu 6 hodín. Musí sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednohodinovej infúzie intravenóznym podaním). Infúzny roztok nesmie byť pripojený k infúznemu setu dlhšie než 6 hodín pri teplote 25 °C.

Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná v non-PVC vakoch až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát  
Priehľadná sklenená (typ 1) injekčná liekovka s gumeným uzáverom s ethylen-tetrafluorethylenovou fóliou (fluorotec plus) a hliníkovým uzáverom a oranžovým plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 1 ml koncentráta.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát  
Priehľadná sklenená (typ 1) injekčná liekovka s gumeným uzáverom s ethylen-tetrafluorethylenovou fóliou (fluorotec plus) a hliníkovým uzáverom a červeným plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 4 ml koncentráta.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

Priehľadná sklenená (typ 1) injekčná liekovka s gumeným uzáverom s ethylen-tetrafluorethylenovou fóliou (fluorotec plus) a hliníkovým uzáverom a červeným plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 8 ml koncentrátu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

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

Docetaxel je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach sa musí zachovávať pri manipulácii a príprave roztokov Docetaxel Accord opatrnosť. Odporúča sa používanie rukavíc.

Ak sa Docetaxel Accord koncentrát alebo infúzny roztok dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa Docetaxel Accord koncentrát alebo infúzny roztok dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava pre intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku:

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku koncentrátu. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

Každá injekčná liekovka je na jednorázové použitie a má sa použiť okamžite.

Ak sú injekčné liekovky uložené v chladničke, pred použitím lieku Docetaxel Accord infúzny koncentrát nechajte požadované množstvo liekoviek stáť 5 minút pri teplote do 25 °C. Môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta. Asepticky odoberte požadované množstvo lieku Docetaxel Accord infúzneho koncentrátu s použitím kalibrovannej striekačky s upevnenou ihlou 21G.

### **V jednej injekčnej liekovke Docetaxel Accord 20 mg/1 ml je obsah docetaxelu 20 mg/1 ml.**

Požadovaný objem lieku Docetaxel Accord infúzneho koncentrátu musí byť aplikovaný jednou injekciou (jeden vpich) do 250 ml infúzneho vaku obsahujúcej buď 5 %-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného roztoku na injekciu.

Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vaku alebo fľaše tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.

Ručne premiešajte infúzny vak kývavým pohybom.

Pripravený infúzny vak s roztokom sa má pacientovi podať do 6 hodín vo forme jednohodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25 °C).

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Accord vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Veľká Británia

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/769/001  
EU/1/12/769/002  
EU/1/12/769/003

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

Dátum prvej registrácie: 22.mája 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23.února 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY  
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Ltd.  
Ground Floor  
Sage House  
319 Pinner road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Veľká Británia

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát  
docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekčná liekovka s 1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pozrite si písomnú informáciu pre používateľa) a kyselina citrónová bezvodá.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

**UPOZORNENIE:** Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

Na vnútrožilové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Injekčná liekovka na jednorázové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Doba použitia v infúznom vaku: pozri písomnú informáciu pre používateľa.



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Accord Healthcare Limited  
Sage house, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/12/769/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA ŠTÍTK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sterilný koncentrát  
docetaxel  
Na vnútrožilové použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

CYTOTOXICKÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát  
docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pozrite si písomnú informáciu pre používateľa) a kyselina citrónová bezvodá.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

**UPOZORNENIE:** Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

Na vnútrožilové podanie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Injekčná liekovka na jednorázové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Doba použitia v infúznom vaku: pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Accord Healthcare Limited  
Sage house, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/12/769/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA/ŠTÍTOK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml sterilný koncentrát  
docetaxel  
Na vnútrožilové použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

CYTOTOXICKÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát  
docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekčná liekovka s 8 ml koncentrátu obsahuje 160 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pozrite si písomnú informáciu pre používateľa) a kyselina citrónová bezvodá.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

**UPOZORNENIE:** Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

Na vnútrožilové podanie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Injekčná liekovka na jednorázové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

CYTOTOXICKÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Doba použitia v infúznom vaku: pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Accord Healthcare Limited  
Sage house, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Veľká Británia

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/12/769/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA/ŠTÍTOK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml sterilný koncentrát  
docetaxel  
Na vnútrožilové použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

CYTOTOXICKÉ



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát**  
**Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát**  
**Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát**  
**docetaxel**

---

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Docetaxel Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Accord
3. Ako používať Docetaxel Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docetaxel Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## **1. Čo je Docetaxel Accord a na čo sa používa**

Názov lieku je Docetaxel Accord. Liečivo je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu. Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Lekár predpisuje Docetaxel Accord na liečbu karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc), karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka alebo karcinómu hlavy a krku:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka možno docetaxel podávať buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- Na liečbu skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, možno docetaxel podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno docetaxel podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa docetaxel podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa docetaxel podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa docetaxel podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Accord**

### **Nepoužívajte Docetaxel Accord**

- ak ste alergický na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

## Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s liekom Docetaxel Accord vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dost veľký počet krviniek a dostatočnú funkciu pečene. V prípade porúch bielych krviniek môžete dostať horúčku alebo infekcie, ktoré s takýmito poruchami súvisia.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí ihneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste prekonalí alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním lieku Docetaxel Accord absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní lieku Docetaxel Accord. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii lieku Docetaxel Accord, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, nôh, ramien alebo prírastok hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Docetaxel Accord obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „Docetaxel Accord obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

## Iné lieky a Docetaxel Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Docetaxel Accord alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

## Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa so svojím lekárom.

Docetaxel Accord sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť a musíte používať účinnú antikoncepciu, pretože docetaxel môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite informujte o tom svojho lekára.

Počas liečby s docetaxelom nesmiete dojsť.

Mužom liečeným docetaxelom sa odporúča, aby nepočali dieťa počas liečby a až do 6 mesiacov po jej ukončení; odporúča sa vyhľadať odbornú radu ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť schopnosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

### **Docetaxel Accord obsahuje etanol (alkohol).**

Docetaxol Accord 20 mg/1 ml obsahuje 50 % bezvodého etanolu (alkohol), t.j. 395 mg bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína.

Docetaxol Accord 80 mg/4 ml obsahuje 50 % bezvodého etanolu (alkohol), t.j. 1,58 g bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml vína.

Docetaxol Accord 160 mg/8 ml obsahuje 50 % bezvodého etanolu (alkohol), t.j. 3,16 g bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 80 ml piva alebo 33 ml vína.

Môže byť škodlivý pre osoby trpiace alkoholizmom, taktiež pre tehotné alebo dojčiace ženy, deti a vysoko rizikové skupiny, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže mať účinky na centrálny nervový systém (na časť nervového systému, ktorý zahŕňa mozog a miechu).

## **3. Ako používať Docetaxel Accord**

Docetaxel Accord vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

### **Odporúčaná dávka**

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela ( $m^2$ ) a určí dávku, ktorú máte dostať.

### **Spôsob a cesta podania**

Docetaxel Accord vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

### **Frekvencia podávania**

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na Docetaxel Accord vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolesť v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit pichania špendlíkmi a ihlami, horúčku a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť,

či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pri podávaní samotného docetaxelu sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolesť v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť nežiaducich účinkov pri docetaxelu sa môže zvýšiť, keď sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu vyskytnúť tieto alergické reakcie (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať alergickú reakciu aj na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

V období medzi infúziami docetaxelu sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých frekvencia sa môže líšiť v závislosti od kombinácie liečiv, ktorú dostávate.

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek
- horúčka. Ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite sa musíte skontaktovať so svojim lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov: vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví. V niektorých prípadoch bola pozorovaná trvalá strata vlasov (frekvencia neznáma).

- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosť pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny.

**Zriedkavé** (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov); perforácia (prederavenie) čreva.

**Frekvencia neznáma** (časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosť s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka, draslíka, horčíka a/alebo vápnika v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)
- ventrikulárna (komorová) arytmia alebo ventrikulárna (komorová) tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelné a/alebo rýchle búšenie srdca, závažná dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloba). Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné. Ak k tomu dôjde, okamžite informujte lekára
- reakcie v mieste vpichu predchádzajúcej injekcie.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Docetaxel Accord

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie EXP, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na štítku injekčných liekoviek. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Použite injekčnú liekovku ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa.

Z mikrobiologického hľadiska zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok.

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a nemá sa prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodinovej infúzie pacientovi.

Prípravte infúzny roztok podľa pokynov. Infúzny roztok nesmie byť pripojený k infúznému setu dlhšie než 6 hodín pri teplote 25 °C.

Fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná v non-PVC vakoch až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.

Nevyhadzujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje Docetaxel Accord**

- Liečivo je docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.  
Každá injekčná liekovka s 1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.  
Každá injekčná liekovka so 4 ml koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelu  
Každá injekčná liekovka s 8 ml koncentrátu obsahuje 160 mg docetaxelu
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a kyselina citrónová bezvodá.

### **Ako vyzerá Docetaxel Accord a obsah balenia**

Docetaxel Accord infúzny koncentrát je číry, žltý až hnedožltý roztok.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml je dodávaný v 5 ml priehľadnej, bezfarebnej, sklenej injekčnej liekovke s gumeným uzáverom s fluorotex plus a hliníkovým uzáverom a oranžovým plastovým vyklápacím viečkom.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml je dodávaný v 5 ml priehľadnej, bezfarebnej, sklenej injekčnej liekovke s gumeným uzáverom s fluorotex plus a hliníkovým uzáverom a červeným plastovým vyklápacím viečkom.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml je dodávaný v 10 ml priehľadnej, bezfarebnej, sklenej injekčnej liekovke s gumeným uzáverom s fluorotex plus a hliníkovým uzáverom a červeným plastovým vyklápacím viečkom.

#### Veľkosť balenia:

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku s 1 ml koncentrátu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku so 4 ml koncentrátu.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku s 8 ml koncentrátu.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Veľká Británia

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



Nasledujúca informácia je určená iba len zdravotníckych pracovníkov:

## **NÁVOD NA POUŽITIE LIEKU DOCETAXEL ACCORD INFÚZNEHO KONCENTRÁTU**

---

*Je dôležité, aby ste si pred prípravou infúzneho koncentrátu Docetaxel Accord pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.*

### Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

Docetaxel je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potencionálne toxických látkach, je potrebná zvýšená opatrnosť pri jej príprave a manipulácii s ňou. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa Docetaxel Accord koncentrát alebo infúzny roztok dostane do styku s pokožkou, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou a mydlom. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

### **Docetaxel Accord infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.**

- Každá injekčná liekovka je na jednorázové použitie a má byť použitá ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávaní sú v zodpovednosti používateľa. Môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku Docetaxel Accord 20 mg/ml koncentrátu na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml koncentrátu na roztok.
- Asepticky odoberte požadované množstvo Docetaxel Accord 20 mg/ml infúzneho koncentrátu s použitím kalibrovannej striekačky s upevnenou ihlou 21G.

### **V jednej injekčnej liekovke lieku Docetaxel Accord je obsah docetaxelu 20 mg/ml.**

- Potom aplikujte jednu injekciu (jeden vpich) do 250 ml infúzneho vaku obsahujúcej buď 5 %-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného roztoku na infúziu. Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vaku alebo fľaše tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávaní sú v zodpovednosti používateľa.

Ak je docetaxel infúzny roztok po pridaní do infúzneho vaku uchovávaný pri teplote do 25 °C, je stabilný po dobu 6 hodín. Musí sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jedn hodinovej infúzie intravenóznym podaním).

Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná v non-PVC vakoch až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.

- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Accord vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

#### Likvidácia

Všetky materiály, ktoré boli použité na zriedenie a podanie, sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.