

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Docefrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková injekčná liekovka s práškom obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).
Koncentrát po rekonštitúcii obsahuje 24 mg/ml docetaxelu. Objem koncentráту je 1 ml.

Pomocné látky: rozpúšťadlo obsahuje 35,4 % (m/m) etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok.

Biely lyofilizovaný prášok.

Rozpúšťadlo je viskózne, číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Docefrez 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).

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

Docefrez 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.

Docefrez 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.

Docefrez 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

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

Docefrez 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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Docefrez 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

Docefrez 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).

Odporúčaná dávka

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

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).

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/m² docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky v priebehu liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m²).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu 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/m² docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1 250 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne (v priebehu 30 minút po jedle) počas 2 týždňov s následnou 1-týždňovou prestávkou. Výpočet dávky kapecitabínu v závislosti od plochy tela 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/m² docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny počas 30 – 60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

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

Karcinóm hlavy a krku

Pacient musí dostávať premedikáciu antiemetikami a vhodnú hydratáciu (pred a po podaní cisplatiny). Na zníženie rizika hematologickej toxicity možno použiť profylaktikum G-CSF. Všetci pacienti v ramene 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/m² ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m² 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neodstrániteľný, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m² ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m²/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov > 1 500 buniek/mm³. Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ 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/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², 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 cyklofosamidom (TAC). Pacientkám, u ktorých sa vyskytne febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia, sa má dávka docetaxelu znížiť na 60

mg/m² v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby < 25 000 buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, sa musí v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatinu 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 s docetaxelom/kapecitabínom, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0 – 1 a vrátíme sa k 100 % pôvodnej dávky.
- 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/m².
- 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/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 1 500 buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm³. 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 SCCHN štúdiu 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 poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² 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 x ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 x ULN a hladinou bilirubínu > 1 x ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene dostupné žiadne informácie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docefrez pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená. Podávanie Docefrez 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 vo veku 60 a viac rokov docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75 % (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm³.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (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 > 1 500 buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (< 500 buniek/mm³ 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).

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 zahájení 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.

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.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj 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/m² docetaxelu. Hodnoty PT by sa mali 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 alkalickéj 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 $> 1,5$ x ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy $> 2,5$ x ULN a hladinou bilirubínu > 1 x ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

O pacientoch s vážnym poškodením 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 antracyklínu (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.

Ostatné

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

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

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú monitorovať u pacientok symptómy kongestívneho zlyhania srdca.

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

V štádiu predbežnej analýzy nebol úplne definovaný pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami (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 nechtách v pomere o $\geq 10\%$ 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 o $\geq 10\%$ 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 o $\geq 10\%$ vyššej u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Starší pacienti liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

Ethanol

Tento medicínsky produkt obsahuje malé množstvá etanolu (alkoholu), menej ako 100 mg na dávku.

4.5 Liekové a iné interakcie

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, terfenadín, ketokonazol, erytromycín a troleandomycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si vyžaduje súbežná liečba pacientov týmito liekmi zvýšenú opatrnosť.

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 valproát sodný. Ani podanie dexametazónu neovplyvnilo väzbu docetaxelu na proteíny. Docetaxel neovplyvňuje väzbu digitoxínu.

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

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 má podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí súčasne užívajú silné CYP3A4 inhibítory (napr. inhibítory proteázy ako ritonavir, azolové fungicídy ako ketokonazol alebo itrakonazol). Štúdia liekových interakcií vykonaná u pacientov užívajúcich ketokonazol a docetaxel preukázala, že klírens docetaxelu sa účinkom ketokonazolu znížil o polovicu, pravdepodobne preto, lebo metabolizmus docetaxelu využíva CYP3A4 ako hlavnú (jedinú) metabolickú dráhu. Aj napriek nižším dávkam sa môže vyskytnúť znížená tolerancia docetaxelu.

4.6 Gravidita a laktácia

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, ak nie je priamo indikovaný.

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia:

Ženám vo fertilnom veku liečeným docetaxelom by sa malo odporučiť zabrániť otehotneniu. Ak by došlo k otehotneniu, okamžite musí byť o tom informovaný ošetrojúci lekár.

Počas liečby musíte používať účinnú antikoncepciu.

V neklinických štúdiách mal docetaxel genotoxické účinky a mohol pozmeniť plodnosť u mužov (pozri časť 5.3).

Preto sa mužom liečeným docetaxelom neodporúča počas a až 6 mesiacov po terapii splodiť dieťa a vyhľadať odbornú pomoc týkajúcu sa uchovávaní spermii pred začatím terapie.

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.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom 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).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné stanoviť na základe 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/mm³) 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 $> 10\%$. 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 (> 5 %) súvisiace s liečbou, ktoré sa zaznamenali v klinickej štúdií 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 zahájení 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).

Docefrez 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
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	Trombocytopenia (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
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 (závažná 0,4 %) bez postihnutia srdca	
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 %)	

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/m² 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 1 000 mg/m² a priemerný čas donávratu (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/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Docefrez 75 mg/mm v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
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 neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy a 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 %)

Docefrez 75 mg/mm 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 senzorická 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 %)

Docefrez 75 mg/mm 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 systému	Hypersenzitivita (G3/4: 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 %)

Docefrez 100 mg/mm 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		Srdcové zlyhanie
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	

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.

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/m² spôsobuje neutropéniu u 97 % pacientov, u 76 % stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23 % oproti 17 % u pacientov liečených docetaxelom samotným).

Docefrez 75 mg/mm 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 traktu	Stomatitída (G3/4: 18 %); Diarea (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Vracanie (G3/4: 4 %); Obstipácia (G3/4: 1 %); Abdominálna bolesť (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; 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 %); Zafarbenie nechtov; 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 %)

Docefrez 75 mg/mm 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: 3,2 %); 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 (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (G3/4: 0,3 %)
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 %)	

Adjuvantná liečba Docefrez 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

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: 2,7)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopénia (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 senzorká 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 (G3/4: <0,1%); Kožné poruchy (G3/4: 0,6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,4%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,8 %); Artralgia (G3/4: 0,4 %)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
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%)	

Poruchy nervového systému

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 12 pacientov spomedzi 83 pacientov s periférnou senzoricou neuropatiou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zaznamenalo sa kongestívne srdcové zlyhanie (CHF) u 18 z 1276 pacientov počas sledovaného obdobia. V štúdií karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316) zomrel na zlyhanie srdca v každom ramene jeden pacient.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávanie alopecie pozorovalo u 25 pacientov spomedzi 736 pacientov s alopciou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávanie amenorey pozorovalo u 140 pacientov spomedzi 251 pacientov s amenoreou pri ukončení chemoterapie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávanie periférneho edému pozorovalo u 18 pacientov zo 112 pacientov s periférnym edémom pri ukončení chemoterapie v štúdií TAX 316, zatiaľ čo sa pretrvávanie lymfedému pozorovalo u 4 z 5 pacientov s lymfedémom pri ukončení chemoterapie v štúdií GEICAM 9805.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Pri mediáne sledovania (follow up) 77 mesiacov sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2%) pacientov, ktorým sa podával docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid v štúdií GEICAM 9805. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov, ktorým sa podával fluorouracil, doxorubicín a cyklofosfamid. V oboch sledovaných skupinách sa u žiadneho pacienta nevyskytol myelodysplastický syndróm.

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

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

	S primárnou profylaxiou G-CSF (n = 111) n (%)	Bez primárnej profylaxie G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropénia (Stupeň 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febrilná neutropénia	28 (25.2)	23 (5.5)
Neutropenická infekcia	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropenická infekcia (Stupeň 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docefrez 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom pri adenokarcinóme žalúdka

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9 %); Neutropénia (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenia (G3/4: 8,8 %); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (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 %)
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 %)	

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).

Docefrez 75 mg/mm v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri karcinóme hlavy a krku

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5 %); Anémia (G3/4: 12,4 %); Trombocytopénia (G3/4: 4,0 %); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4 %); Periférna senzoričná neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Závraty (G3/4: 2,0 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0 %)	Myokardiálna ischémia
Poruchy ciev			Poruchy ciev
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)

V súvislosti s použitím docetaxelu v kombinácii s inými chemoterapeutikami a/alebo rádioterapiou sa veľmi zriedkavo zaznamenali prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu.

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.

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.

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.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí, intersticiálna pneumónia a pulmonálna fibróza. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropenická enterokolitída. 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, Stevens-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 lymfedémom.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

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: Taxány, ATC kód: L01CD 02

Predklinické údaje

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.

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.

Klinické údaje

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 > 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1 – 3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno),

alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolus v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69 % pacientok, ktoré dostávali TAC a 72 % pacientok, ktoré dostávali FAC. Pri mediáne sledovania 55 mesiacov sa urobila predbežná analýza. V ramene TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní s ramenom FAC. Výskyt relapsov v priebehu 5 rokov sa znížil u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré boli liečené kombináciou FAC (25 % oproti 32 %) t.j. absolútne zníženie rizika o 7 % (p = 0,001). Celkové prežívanie v priebehu 5 rokov bolo taktiež signifikantne vyššie v ramene TAC v porovnaní s ramenom FAC (87 % oproti 81 %) t.j. absolútne zníženie rizika smrti o 6 % (p = 0,008). Analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené podľa prospektívne definovaných hlavných prognostických faktorov:

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

V štádiu predbežnej analýzy sa nedokázal priaznivý účinok kombinácie TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami (37 % populácie). Zdá sa, že účinky sú menej výrazné ako u pacientok s 1 – 3 pozitívnymi uzlinami. V tomto štádiu analýzy sa úplne nedefinoval pomer prínosu a rizika u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami.

Pacientky s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilé užívať chemoterapiu (GEICAM 9805)

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie Docefrez v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď Docefrez v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docefrez 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 raz denne až po dobu do 5

rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3% pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2% pacientkám, ktoré dostávali FAC. Medián sledovania bol 77 mesiacov. V ramene TAC sa 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). Celkové prežívanie (CP) bolo taktiež 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.

Analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené podľa prospektívne definovaných hlavných prognostických faktorov (pozri nasledovnú tabuľku):

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95% IS
Celkovo	539	0.68	0.49-0.93
Veková kategória 1			
<50 rokov	260	0.67	0.43-1.05
≥50 rokov	279	0.67	0.43-1.05
Veková kategória 2			
<35 rokov	42	0.31	0.11-0.89
≥35 rokov	497	0.73	0.52-1.01
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	195	0.7	0.45-1.1
Pozitívny	344	0.62	0.4-0.97
Veľkosť tumoru			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0.79	0.24-2.6
Stupeň 2	216	0.77	0.46-1.3
Stupeň 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0.64	0.40-1
Post-Menopauzálny	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	TAC	FAC	Hazard ratio	
Podskupiny pacientok	(n=539)	(n=521)	(TAC/FAC) (95% CI)	p-hodnota
Spĺňajúce relatívne indikácie chemoterapie ^a				
Nie	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Áno	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

^a ER/PR-negatívny alebo Stupeň 3 alebo veľkosť tumora >5 cm

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

Docefrez v monoterapii

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé 3 týždne.

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² 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/m² každých 6 týždňov a 6 mg/m² každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %, p < 0,0001), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 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/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² 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 prežitia (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov;

p = 0,03).

Viac nežiaducích účinkov stupňa 3/4 sa pozorovalo pri docetaxeli v monoterapii (55,4 %) v porovnaní s paklitaxelom (23,0 %).

Docefrez 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/m²) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m²) (AT režim) s doxorubicínom (60 mg/m²) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m²) (AC režim). V oboch režimoch sa lieky podávali v deň 1 každé 3 týždne.

- Čas do progresie bol 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 > 20 % (13,1 % oproti 6,1 %), absolútne LVEF pokleslo o > 30 % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v režime AT (kongestívne zlyhanie srdca) a u 4 pacientok v režime AC (1 na septický šok a 3 na kongestívne zlyhanie srdca). Kvalita života podľa dotazníka EORTC bola porovnateľná a počas liečby a po nej stabilná v oboch režimoch.

Docefrez 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/m²) 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 ¹ n = 92	Docetaxel ¹ 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 ² (26,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

² 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/m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dňom (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 dňom (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 týždňom) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² 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/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfínových analgetík (p < 0,01), nemorfínových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti 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 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30 – 60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (Cb) (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (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 1 006 pacientov s KPS > 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
 - Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
 - Mitoxantrón 12 mg/m² 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 ^{†*}	0,0094	0,3624	–
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95% IS	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	–
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95% IS	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	–
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95% IS	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	–

[†]Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: 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/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (1 000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne.

V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1 – 16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech ramena TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %.

Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95% IS)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	1,473 (1,189 – 1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95% IS) 2-ročný odhad (%)	9,2 (8,38 – 10,58) 18,4	8,6 (7,16 – 9,46) 8,8
Hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	1,293 (1,041 – 1,606) 0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%) p-hodnota	36,7	25,4
	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 (TAX 323). 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 v dávke 75 mg/m^2 , po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 75 mg/m^2 a potom 5-fluóruracil (F) v dávke 750 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 ($> 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m^2 , po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 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 ($> 25\%$ 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 ($1,8 \text{ Gy} - 2,0 \text{ Gy}$ jedenkrát

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

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95% IS)	11,4 (10,1 – 14,0)	8,3 (7,4 – 9,1)
Adjustovaný hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	0,70 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Medián prežívania (mesiace) (95% IS)	18,6 (15,7 – 24,0)	14,5 (11,6 – 18,7)
Hazard ratio (95% IS) **p-hodnota	0,72 (0,56 – 0,93) 0,0128	
Najlepšia celková odpoveď na chemoterapiu (%) (95% IS) ***p-hodnota	67,8 (60,4 – 74,6)	53,6 (46,0 – 61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdii [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95% IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1 – 78,8)	58,6 (51,0 – 65,8)
	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95% IS)	n = 128 15,7 (13,4 – 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 – 17,4)
Hazard ratio (95% IS) **p-hodnota	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457	

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 (TAX 324). 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/m² docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1 000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1 000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

Pacienti v oboch ramenách liečby dostávali počas 7 týždňov CRT, po čom nasledovala indukčná chemoterapia s minimálnym odstupom 3 týždne, no nie viac ako 8 týždňov od začatia posledného cyklu (22. až 56. deň posledného cyklu). Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) ako jednohodinová intravenózna infúzia v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa uskutočnila pomocou megavoltového ožarovača použitím jednej frakcionácie denne (2 Gy denne, 5 dní týždenne počas 7 týždňov, pri celkovej dávke 70 – 72 Gy). Operáciu primárneho miesta ochorenia a/alebo krku možno zvážiť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetci pacienti v docetaxelovom ramene štúdie dostávali profylaxiu antibiotikami. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto 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% IS 0,56 – 0,90; log-rank test p = 0,004.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Celkový medián prežívania (mesiace) (95% IS)	70,6 (49,0 – NA)	30,1 (20,9 – 51,5)
Hazard ratio: (95% IS) *p-hodnota	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	
Medián PFS (mesiacov) (95% IS)	35,5 (19,3 – NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Hazard ratio: (95% IS) **p-hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na chemoterapiu (%) (95% IS)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***p-hodnota	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95% IS)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***p-hodnota	0,209	

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá 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. Po podaní dávky 100 mg/m² v jednod hodinovej 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/m³ 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.

U troch pacientov s karcinómom sa uskutočnili štúdie s docetaxelom s označeným uhlíkom ¹⁴C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom a stolicou po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovannej 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.

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. U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o ľahkom alebo stredne ťažkom poškodení pečenevých funkcií (ALT, AST > 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou > 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2). 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.

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

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.

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

Kombinované podávanie docetaxelu, cisplatinu a 5-fluóruracilu u 12 pacientov so solídnym tumorom nemalo vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liekov.

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

Rozpúšťadlo:

Bezvodý etanol

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

Nepoužívajte žiadne príslušenstvo ani zariadenia z PVC. Docefrez nie je kompatibilný s príslušenstvom alebo zariadeniami z PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

Liekovka

24 mesiacov

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok obsahuje 24 mg/ml docetaxelu a má sa použiť okamžite po príprave.

Dokázalo sa však, že ak sa rekonštituovaný roztok uchováva pri teplote od 2 do 8 °C alebo pri teplote nižšej ako 25 °C, jeho chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín a stabilita finálneho infúzneho roztoku sa zachová 4 hodiny, ak sa uchováva pri teplote nižšej ako 25 °C.

Čo sa týka mikrobiologického hľadiska, treba rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Ak nebude použitý okamžite, za dobu uchovania a jeho stav pred použitím zodpovedá používateľ, pričom za bežných podmienok by doba uchovávania nemala presiahnuť 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C, s výnimkou, že rekonštitúcia a ďalšie riedenie boli vykonané v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Skladujte v chladničke (2 – 8 °C).

Nezmrazujte.

Injekčnú liekovku nechajte v pôvodnom papierovom obale, aby bola chránená pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného a zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Docfrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok

Injekčná liekovka s práškom:

5ml injekčná liekovka z číreho skla typu 1 so sivým uzáverom z brómbutylovej gummy utesnená hliníkovým vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom:

1ml injekčná liekovka z číreho skla typu 1 so sivým uzáverom z brómbutylovej gummy utesnená tmavomodrým hliníkovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku s 20 mg docetaxelu (plus 22 % nadstavenia: 24,4 mg) a
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku s 1 ml rozpúšťadla pre Docefrez

Obsiahnuté nadstavenia zabezpečujú, že po zriedení celkovým objemom rozpúšťadla zo sprievodnej injekčnej liekovky s rozpúšťadlom bude k dispozícii minimálny využiteľný objem rekonštituovaného roztoku obsahujúci 20 mg alebo 80 mg docetaxelu, v závislosti od balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Docetaxel je antineoplastická látka, preto sa pri príprave docetaxelových roztokov, ako to platí aj v prípade iných potenciálne cytotoxických látok, musí postupovať opatrne. Pri všetkých krokoch treba

zachovať primerané aseptické postupy.

Ak sa prášok docetaxelu, rekonštituovaný roztok alebo infúzny roztok dostanú do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa prášok docetaxelu, rekonštituovaný roztok alebo infúzny roztok dostanú do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Rekonštituovaný roztok aj infúzny roztok treba pred použitím dôkladne vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce akékoľvek zrazeniny treba zlikvidovať.

Nepoužívajte žiadne príslušenstvo ani zariadenia z PVC. Docefrez nie je kompatibilný s príslušenstvom alebo zariadeniami z PVC.

Docefrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok sú iba na jedno použitie.

Pokyny pre rekonštitúciu

Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môže byť potrebných viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad, dávka 140 mg docetaxelu bude vyžadovať použitie jedného balenia s obsahom 80 mg a troch balení s obsahom 20 mg. Požadovaný počet injekčných liekoviek s práškom Docefrez treba nechať pri izbovej teplote (od 15 do 25 °C) 5 minút, aby dosiahli teplotu prostredia. Pomocou injekčnej striekačky s ihlou natiahnite celé objemy príslušných liekoviek s rozpúšťadlom pre Docefrez a vstreknite ich do príslušných injekčných liekoviek s práškom Docefrez. Dobre premiešajte, aby sa prášok úplne rozpustil (prášok sa rozpustí za dobu kratšiu ako 90 sekúnd). Rekonštituovaný roztok obsahuje približne 24 mg/ml docetaxelu a má sa použiť okamžite po príprave.

Príprava infúzneho roztoku Po rekonštitúcii bude každá injekčná liekovka obsahovať približne 0,84 ml využiteľného objemu koncentráту, čo zodpovedá približne 20 mg docetaxelu.

Objem koncentráту (24,4 mg/ml docetaxelu) zodpovedajúci požadovanej dávke (mg) pre pacienta treba natiahnuť (z príslušného počtu injekčných liekoviek) použitím kalibrovaných striekačiek s upevnenou ihlou.

Tento objem koncentráту treba vstreknúť do 250 ml infúzneho vaku alebo do fľaše obsahujúcej roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5%) alebo fyziologický roztok na prípravu infúzie s koncentráciou chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ak požadovaná dávka presahuje 200 mg docetaxelu, treba použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby koncentrácia finálneho infúzneho roztoku neprekročila hodnotu 0,74 mg/ml.

Musí sa zabezpečiť, aby sa roztok v infúznom vaku alebo fľaši dal premiešať ručne, kývavým spôsobom.

Spôsob podania

Infúzny roztok docetaxelu sa má použiť do 4 hodín, pričom sa má podať aseptickým spôsobom vo forme 1-hodinovej infúzie pri izbovej teplote a normálnych svetelných podmienkach.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel: +31-23-5685501

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/630/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10 máj 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto výrobku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre liečivá (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Docfrez 80 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková injekčná liekovka s práškom obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého).
Koncentrát po rekonštitúcii obsahuje 24 mg/ml docetaxelu. Objem koncentráту je 1 ml.

Pomocné látky: rozpúšťadlo obsahuje 35,4 % (m/m) etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok.

Biely lyofilizovaný prášok.

Rozpúšťadlo je viskózne, číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

Docefrez 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.

Docefrez 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.

Docefrez 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

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

Docetrez 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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Docetrez 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

Docetrez 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.).

Odporúčaná dávka

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

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).

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/m² docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky v priebehu liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m²).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu 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/m² docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1 250 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne (v priebehu 30 minút po jedle) počas 2 týždňov s následnou 1-týždňovou prestávkou. Výpočet dávky kapecitabínu v závislosti od plochy tela 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/m² docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny počas 30 – 60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

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

Karcinóm hlavy a krku

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

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)
Na indukčnú liečbu neoperovateľného lokálne pokročilého skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m² ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m² 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neodstrániteľný, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m² ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1000 mg/m²/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov > 1 500 buniek/mm³. Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ 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/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², 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/m² v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby < 25 000 buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, sa musí v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatinu 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 s docetaxelom/kapecitabínom, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0 – 1 a vrátime sa k 100 % pôvodnej dávky.
- 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/m².
- 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/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 1 500 buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm³. 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 SCCHN 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 poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² 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 x ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 x ULN a hladinou bilirubínu > 1 x 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 poškodením funkcie pečene dostupné žiadne informácie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docefrez pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená. Podávanie Docefrez 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 vo veku 60 a viac rokov docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75 % (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm³.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (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 $> 1\,500$ buniek/ mm^3 (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (< 500 buniek/ mm^3 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).

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 zahájení 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.

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.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m^2 , 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, trombocytopenia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeneových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m^2 docetaxelu. Hodnoty PT by sa mali stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu $> \text{ULN}$ 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 x ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 x ULN a hladinou bilirubínu > 1 x ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

O pacientoch s vážnym poškodením 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 antracyklínu (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.

Ostatné

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

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 zväziť podanie G-CSF a redukcia dávky (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne reakcie

Symptómy, ako je skorá abdominálna bolesť a citlivosť, horúčka, hnačka, s neutropéniou alebo bez nej, môžu byť skorým prejavom závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia byť bezodkladne posúdené a liečené.

Kongestívne srdcové zlyhanie

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú monitorovať u pacientok symptómy kongestívneho zlyhania srdca.

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

V štádiu predbežnej analýzy nebol úplne definovaný pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami (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 nechtoch v pomere o $\geq 10\%$ 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 o $\geq 10\%$ 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 o $\geq 10\%$ vyššej u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Starší pacienti liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

Ethanol

Tento medicínsky produkt obsahuje malé množstvá etanolu (alkoholu), menej ako 100 mg na dávku.

4.5 Liekové a iné interakcie

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, terfenadín, ketokonazol, erytromycín a troleandomycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si vyžaduje súbežná liečba pacientov týmito liekmi zvýšenú opatrnosť.

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 valproát sodný. Ani podanie dexametazónu neovplyvnilo väzbu docetaxelu na proteíny. Docetaxel neovplyvňuje väzbu digitoxínu.

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

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 má podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí súčasne užívajú silné CYP3A4 inhibítory (napr. inhibítory proteázy ako ritonavir, azolové fungicídy ako ketokonazol alebo itrakonazol). Štúdia liekových interakcií vykonaná u pacientov užívajúcich ketokonazol a docetaxel preukázala, že klírens docetaxelu sa účinkom ketokonazolu znížil o polovicu, pravdepodobne preto, lebo metabolizmus docetaxelu využíva CYP3A4 ako hlavnú (jedinú) metabolickú dráhu. Aj napriek nižším dávkam sa môže vyskytnúť znížená tolerancia docetaxelu.

4.6 Gravidita a laktácia

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, ak nie je priamo indikovaný.

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia:

Ženám vo fertilnom veku liečeným docetaxelom by sa malo odporučiť zabrániť otehotneniu. Ak by došlo k otehotneniu, okamžite musí byť o tom informovaný ošetrojúci lekár.

Počas liečby musíte používať účinnú antikoncepciu.

V neklinických štúdiách mal docetaxel genotoxické účinky a mohol pozmeniť plodnosť u mužov (pozri časť 5.3).

Preto sa mužom liečeným docetaxelom neodporúča počas a až 6 mesiacov po terapii splodiť dieťa a vyhľadať odbornú pomoc týkajúcu sa uchovávaní spermíí pred začatím terapie.

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.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom 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).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nie je možné stanoviť na základe 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/mm³) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dávenie, 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 > 10 %. V porovnaní s monoterapiou docetaxel 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 (> 5 %) súvisiace s liečbou, ktoré sa zaznamenali v klinickej štúdií 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 zahájení 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).

Docetaxel 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
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	Trombocytopenia (G4: 0,2 %)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
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 (závažná 0,4 %) bez postihnutia srdca	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzostup AST (< 3 %); G3/4 vzostup ALT (< 2 %)	

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: krvácaivé 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/m² 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 1 000 mg/m² 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/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Docetaxel 75 mg/mm v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
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 neutropénia
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 %)

Docetaxel 75 mg/m² 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 senzorická 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 %)

Docetaxel 75 mg/mm 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 systému	Hypersenzitivita (G3/4: 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 alkalickéj fosfatázy v krvi (0,3 %)

Docetaxel 100 mg/mm 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		Srdcové zlyhanie
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	

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.

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/m² spôsobuje neutropéniu u 97 % pacientov, u 76 % stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23 % oproti 17 % u pacientov liečených docetaxelom samotným).

Docetaxel 75 mg/mm 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 traktu	Stomatitída (G3/4: 18 %); Diarea (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Vracanie (G3/4: 4 %); Obstipácia (G3/4: 1 %); Abdominálna bolesť (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; 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 %); Zafarbenie nechtov; 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 %)

Docetaxel 75 mg/mm v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce	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 (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (G3/4: 0,3 %)
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 %)	

Adjuvantná liečba Docefrez 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

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: 2,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopénia (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 senzorická neuropatia (G3/4: <0 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %) Neurotoxická (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1%)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5%)	Hypotenzia (G3/4: 0 %) Flebitída (G3/4: 0%)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4:6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Diarea (G3/4: 3,4 %); Obstipácia (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0, 4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: <0,1%); Kožná toxicita (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%)	

Poruchy nervového systému

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 12 pacientov spomedzi 83 pacientov s periférnou senzoricou neuropatiou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zaznamenalo sa kongestívne srdcové zlyhanie (CHF) u 18 z 1276 pacientov počas sledovaného obdobia. V štúdiu karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316) zomrel na zlyhanie srdca v každom ramene jeden pacient.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce alopecie pozorovalo u 25 pacientov spomedzi 736 pacientov s alopeciou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce amenorey pozorovalo u 140 pacientov spomedzi 251 pacientov s amenoreou pri ukončení chemoterapie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce periférneho edému pozorovalo u 18 pacientov zo 112 pacientov s periférnym edémom pri ukončení chemoterapie v štúdiu TAX 316, zatiaľ čo sa pretrvávajúce lymfedému pozorovalo u 4 z 5 pacientov s lymfedémom pri ukončení chemoterapie v štúdiu GEICAM 9805.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Pri mediáne sledovania (follow up) 77 mesiacov sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2%) pacientov, ktorým sa podával docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid v štúdiu GEICAM 9805. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov, ktorým sa podával fluorouracil, doxorubicín a cyklofosfamid. V oboch sledovaných skupinách sa u žiadneho pacienta nevyskytol myelodysplastický syndróm.

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

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

	S primárnou profylaxiou G-CSF (n = 111) n (%)	Bez primárnej profylaxie G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropénia (Stupeň 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Febrilná neutropénia	28 (25.2)	23 (5.5)
Neutropenická infekcia	14 (12.6)	21 (5.0)
Neutropenická infekcia (Stupeň 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/mm v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri adenokarcinóme žalúdka

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia (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 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diareja (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 %)	

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).

Docetaxel 75 mg/mm v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri karcinóme hlavy a krku

- 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	Infekcia (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3 %); Anémia (G3/4: 9,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 5,2 %)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nie závažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna sensorická 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 ciev (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitída (G3/4: 4,0 %); Hnačka (G3/4: 2,9 %); Vracanie (G3/4: 0,6 %)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/ odynofágia (G3/4: 0,6 %); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 10,9 %)	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4 %); Horúčka (G3/4: 0,6 %); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5 %); Anémia (G3/4: 12,4 %); Trombocytopénia (G3/4: 4,0 %); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitívita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4 %); Periférna senzoričná neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Závraty (G3/4: 2,0 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0 %)	Myokardiálna ischémia
Poruchy ciev			Poruchy ciev
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)

V súvislosti s použitím docetaxelu v kombinácii s inými chemoterapeutikami a/alebo rádioterapiou sa veľmi zriedkavo zaznamenali prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu.

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.

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.

Poruchy ucha a labryntu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí, intersticiálna pneumónia a pulmonálna fibróza. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropenická enterokolitída. 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, Stevens-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 lymfedómom.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

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: Taxány, ATC kód: L01CD 02

Predklinické údaje

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.

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.

Klinické údaje

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 > 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1 – 3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podával ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). 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.

Pri mediáne sledovania 55 mesiacov sa urobila predbežná analýza. V ramene TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní s ramenom FAC. Výskyt relapsov v priebehu 5 rokov sa znížil u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré boli liečené kombináciou FAC (25 % oproti 32 %) t.j. absolútne zníženie rizika o 7 % ($p = 0,001$). Celkové prežívanie v priebehu 5 rokov bolo taktiež signifikantne vyššie v ramene TAC v porovnaní s ramenom FAC (87 % oproti 81 %) t.j. absolútne zníženie rizika smrti o 6 % ($p = 0,008$). Analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené podľa prospektívne definovaných hlavných prognostických faktorov:

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95% IS	p =	Hazard ratio*	95% IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
celkovo	745	0,72	0,59 – 0,88	0,001	0,70	0,53 – 0,91	0,008
1 – 3	467	0,61	0,46 – 0,82	0,0009	0,45	0,29 – 0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63 – 1,08	0,17	0,94	0,66 – 1,33	0,72

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

V štádiu predbežnej analýzy sa nedokázal priaznivý účinok kombinácie TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami (37 % populácie). Zdá sa, že účinky sú menej výrazné ako u pacientok s 1 – 3 pozitívnymi uzlinami. V tomto štádiu analýzy sa úplne nedefinoval pomer prínosu a rizika u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami.

Pacientky s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilé užívať chemoterapiu (GEICAM 9805)

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie Docefrez v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď Docefrez v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluórouracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docefrez 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. Medián sledovania bol 77 mesiacov. V ramene TAC sa 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), $p = 0,01$). Celkové prežívanie (CP) bolo taktiež 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. Analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené podľa prospektívne definovaných hlavných

prognostických faktorov (pozri nasledovnú tabuľku):

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95% IS
Celkovo	539	0.68	0.49-0.93
Veková kategória 1			
<50 rokov	260	0.67	0.43-1.05
≥50 rokov	279	0.67	0.43-1.05
Veková kategória 2			
<35 rokov	42	0.31	0.11-0.89
≥35 rokov	497	0.73	0.52-1.01
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	195	0.7	0.45-1.1
Pozitívny	344	0.62	0.4-0.97
Veľkosť tumoru			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0.79	0.24-2.6
Stupeň 2	216	0.77	0.46-1.3
Stupeň 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0.64	0.40-1
Post-Menopauzálny	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-hodnota
Podskupiny pacientok				
Spĺňajúce relatívne indikácie chemoterapie ^a				
Nie	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Áno	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

Docefrez v monoterapii

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé 3 týždne. U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² 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/m² každých 6 týždňov a 6 mg/m² každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %, p < 0,0001), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 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/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² 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 %).

Docefrez 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/m²) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m²) (AT režim) s doxorubicínom (60 mg/m²) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m²) (AC režim). V oboch režimoch sa lieky podávali v deň 1 každé 3 týždne.

- Čas do progresie bol 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 > 20 % (13,1 % oproti 6,1 %), absolútne LVEF pokleslo o > 30 % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v režime AT (kongestívne

zlyhanie srdca) a u 4 pacientok v režime AC (1 na septický šok a 3 na kongestívne zlyhanie srdca). Kvalita života podľa dotazníka EORTC bola porovnateľná a počas liečby a po nej stabilná v oboch režimoch.

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m²) 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 štúdii bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in-situ* hybridizácie (FISH). V tejto štúdii 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 ¹ n = 92	Docetaxel ¹ 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 ² (26,8 – ne)	22,1 ² (17,6 – 28,9)

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat) ² 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 štúdii bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dňom (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 dňom (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V štúdii fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňom) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² 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/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfínových analgetík (p < 0,01), nemorfínových

analgetík ($p < 0,01$), iných liečebných postupov v súvislosti 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 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m^2 v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m^2 počas 30 – 60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m^2 v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (Cb) (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m^2 počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m^2 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 porovnávaná 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 1 006 pacientov s KPS > 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
- Mitoxantrón 12 mg/m² 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 ^{†*}	0,0094	0,3624	–
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí(%)	45,4	47,9	31,7
95% IS	(39,5 – 51,3)	(41,9 – 53,9)	(26,4 – 37,3)

p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	–
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti(%)	34,6	31,2	21,7
95% IS	(27,1 – 42,7)	(24,0 – 39,1)	(15,5 – 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	–
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95% IS	(7,2 – 18,6)	(4,2 – 14,2)	(3,0 – 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	–

[†]Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: 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 docetaxel (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (1 000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne. V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1 – 16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech ramena TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %.

Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95% IS)	5,6 (4,86 – 5,91)	3,7 (3,45 – 4,47)
Hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	1,473 (1,189 – 1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95% IS) 2-ročný odhad (%)	9,2 (8,38 – 10,58) 18,4	8,6 (7,16 – 9,46) 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 (TAX 323). 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 v dávke 75 mg/m^2 , po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 75 mg/m^2 a potom 5-fluóruracil (F) v dávke 750 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 ($> 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m^2 , po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 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 ($> 25\%$ 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 radiáciou sa uskutočnila buď s konvenčnou frakciou ($1,8 \text{ Gy} - 2,0 \text{ Gy}$ jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo akcelerovanými/hyperfrakcionovanými režimami rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifracčným 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) *p-hodnota	0,70 (0,55 – 0,89) 0,0042	
Medián prežívania (mesiace) (95% IS)	18,6 (15,7 – 24,0)	14,5 (11,6 – 18,7)
Hazard ratio (95% IS) **p-hodnota	0,72 (0,56 – 0,93) 0,0128	
Najlepšia celková odpoveď na chemoterapiu (%) (95% IS)	67,8 (60,4 – 74,6)	53,6 (46,0 – 61,0)
***p-hodnota	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95% IS)	72,3 (65,1 – 78,8)	58,6 (51,0 – 65,8)
***p-hodnota	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95% IS)	n = 128 15,7 (13,4 – 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 – 17,4)
Hazard ratio (95% IS) **p-hodnota	0,72 (0,52 – 0,99) 0,0457	

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 (TAX 324). 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^2 docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m^2 podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke $1000 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ 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^2 ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke $1000 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

Pacienti v oboch ramenách liečby dostávali počas 7 týždňov CRT, po čom nasledovala indukčná chemoterapia s minimálnym odstupom 3 týždne, no nie viac ako 8 týždňov od začatia posledného cyklu (22. až 56. deň posledného cyklu). Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) ako jednododinová intravenózna infúzia v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa uskutočnila pomocou megavoltového ožarovača použitím jednej frakcionácie denne (2 Gy denne, 5 dní týždenne počas 7 týždňov, pri celkovej dávke 70 – 72 Gy). Operáciu primárneho miesta ochorenia a/alebo krku možno zvážiť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetci pacienti v docetaxelovom ramene štúdie dostávali profylaxiu antibiotikami. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto 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% IS 0,56 – 0,90; log-rank test $p = 0,004$.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Celkový medián prežívania (mesiace) (95% IS)	70,6 (49,0 – NA)	30,1 (20,9 – 51,5)
Hazard ratio: (95% IS) *p-hodnota	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	
Medián PFS (mesiacov) (95% IS)	35,5 (19,3 – NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Hazard ratio: (95% IS) **p-hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na chemoterapiu (%) (95% IS)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***p-hodnota	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95% IS)	76,5 (70,8 – 81,5)-	71,5 (65,5 – 77,1)
***p-hodnota	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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá 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. Po podaní dávky 100 mg/m² v jednohodinovej 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/m³ 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.

U troch pacientov s karcinómom sa uskutočnili štúdie s docetaxelom s označeným uhlíkom ¹⁴C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom a stolicou po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovanej 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.

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. U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o ľahkom alebo stredne ťažkom poškodení

pečerňových funkcií (ALT, AST > 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou > 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2). 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.

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

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.

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

Kombinované podávanie docetaxelu, cisplatinu a 5-fluóruracilu u 12 pacientov so solídnym tumorom nemalo vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liekov.

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

Rozpúšťadlo:

Bezvodý etanol

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

Nepoužívajte žiadne príslušenstvo ani zariadenia z PVC. Docefrez nie je kompatibilný s príslušenstvom alebo zariadeniami z PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

Liekovka

24 mesiacov

Rekonštituovaný roztok

Rekonštituovaný roztok obsahuje 24 mg/ml docetaxelu a má sa použiť okamžite po príprave.

Dokázalo sa však, že ak sa rekonštituovaný roztok uchováva pri teplote od 2 do 8 °C alebo pri teplote nižšej ako 25 °C, jeho chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín a stabilita finálneho infúzneho roztoku sa zachová 4 hodiny, ak sa uchováva pri teplote nižšej ako 25 °C.

Čo sa týka mikrobiologického hľadiska, treba rekonštituovaný roztok použiť okamžite. Ak nebude použitý okamžite, za dobu uchovania a jeho stav pred použitím zodpovedá používateľ, pričom za bežných podmienok by doba uchovania nemala presiahnuť 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C, s výnimkou, že rekonštitúcia a ďalšie riedenie boli vykonané v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Skladujte v chladničke (2 – 8 °C).

Nezmrazujte.

Injekčnú liekovku nechajte v pôvodnom papierovom obale, aby bola chránená pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného a zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Docifrez 80 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok

Injekčná liekovka s práškom:

5ml injekčná liekovka z číreho skla typu 1 so sivým uzáverom z brómbutylovej gumy utesnená hliníkovým vyklápacím viečkom krvavo červenej farby.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom:

5ml injekčná liekovka z číreho skla typu 1 so sivým uzáverom z brómbutylovej gumy utesnená hliníkovým vyklápacím viečkom hnedej farby.

Každé balenie obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku s 80 mg docetaxelu (plus 18% nadstavenie: 94,4 mg) a
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku so 4 ml rozpúšťadla pre Docefrez (35,4% (m/m) etanolu v polysorbáte 80).

Obsiahnuté nadstavenia zabezpečujú, že po zriedení celkovým objemom rozpúšťadla zo sprievodnej injekčnej liekovky s rozpúšťadlom bude k dispozícii minimálny využiteľný objem rekonštituovaného roztoku obsahujúci 20 mg alebo 80 mg docetaxelu, v závislosti od balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Docetaxel je antineoplastická látka, preto sa pri príprave docetaxelových roztokov, ako to platí aj v prípade iných potenciálne cytotoxických látok, musí postupovať opatrne. Pri všetkých krokoch treba zachovať primerané aseptické postupy.

Ak sa prášok docetaxelu, rekonštituovaný roztok alebo infúzny roztok dostanú do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa prášok docetaxelu, rekonštituovaný roztok alebo infúzny roztok dostanú do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Rekonštituovaný roztok aj infúzny roztok treba pred použitím dôkladne vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce akékoľvek zrazeniny treba zlikvidovať.

Nepoužívajte žiadne príslušenstvo ani zariadenia z PVC. Docefrez nie je kompatibilný s príslušenstvom alebo zariadeniami z PVC.

Docefrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok sú iba na jedno použitie.

Pokyny pre rekonštitúciu

Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môže byť potrebných viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad, dávka 140 mg docetaxelu bude vyžadovať použitie jedného balenia s obsahom 80 mg a troch balení s obsahom 20 mg. Požadovaný počet injekčných liekoviek s práškom Docefrez treba nechať pri izbovej teplote (od 15 do 25 °C) 5 minút, aby dosiahli teplotu prostredia. Pomocou injekčnej striekačky s ihlou natiahnite celé objemy príslušných liekoviek s rozpúšťadlom pre Docefrez a vstreknite ich do príslušných injekčných liekoviek s práškom Docefrez. Dobre premiešajte, aby sa prášok úplne rozpustil (prášok sa rozpustí za dobu kratšiu ako 90 sekúnd). Rekonštituovaný roztok obsahuje približne 24 mg/ml docetaxelu a má sa použiť okamžite po príprave.

Príprava infúzneho roztoku Po rekonštitúcii bude každá injekčná liekovka obsahovať približne 3,36 ml využiteľného objemu koncentráту, čo zodpovedá približne 80 mg docetaxelu.

Objem koncentráту (24,4 mg/ml docetaxelu) zodpovedajúci požadovanej dávke (mg) pre pacienta treba natiahnuť (z príslušného počtu injekčných liekoviek) použitím kalibrovaných striekačiek s upevnenou ihlou.

Tento objem koncentráту treba vstreknúť do 250ml infúzneho vaku alebo do fľaše obsahujúcej roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5%) alebo fyziologický roztok na prípravu infúzie s koncentráciou chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak požadovaná dávka presahuje 200 mg docetaxelu, treba použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby koncentrácia finálneho infúzneho roztoku neprekročila hodnotu 0,74 mg/ml.

Musí sa zabezpečiť, aby sa roztok v infúznom vaku alebo fľaši dal premiešať ručne, kývavým spôsobom.

Spôsob podania

Infúzny roztok docetaxelu sa má použiť do 4 hodín, pričom sa má podať aseptickým spôsobom vo forme 1-hodinovej infúzie pri izbovej teplote a normálnych svetelných podmienkach.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel: +31-23-5685501

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/630/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10 máj 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto výrobku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre liečivá (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Systém farmakovigilancie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby sa systém farmakovigilancie uplatňoval, tak ako je opísaný vo verzii 6 (zo dňa Január 2010) uvedenej v module 1.8.1 o žiadosti o registráciu a používal sa pred aj po uvedení lieku na trh.

Plán riadenia rizík

Neaplikovateľné.

Žiadosť sa zakladá na referenčnom lieku, v prípade ktorého sa nezistili žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti, ktoré by vyžadovali osobitné opatrenia na minimalizáciu rizika.

Periodické rozbory bezpečnosti lieku (PSUR)

Harmonogram prekladania PSUR by sa mal riadiť harmonogramom PSUR pre referenčný liek.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

Papierová škatuľa 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

Docfrez 20 mg ml prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok
Docetaxel

2. LIEČIVO

Každá jednodávková injekčná liekovka s práškom obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého). 1 ml koncentráту po rekonštitúcii obsahuje 24 mg/ml docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Rozpúšťadlo:
Polysorbát 80 a bezvodý etanol

Podrobnejšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok
1 injekčná liekovka s práškom
1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím rozried'te. **Iba na jedno použitie.**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov nachádzajúcu sa v obale.

Intravenózne podanie, po rekonštitúcii a rozriedení.

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

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ.

Pri manipulácii sa vyžadujú špeciálne ochranné opatrenia.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte v chladničke

Nezmrazujte

Injekčnú liekovku nechajte v pôvodnom papierovom obale, aby bola chránená pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/630/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Nálepka na injekčnej liekovke s práškom 20 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Docfrez 20 mg prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok
Docetaxel

Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rozried'te.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

20 mg docetaxelu (bezvodého)

Koncentrát po rekonštitúcii obsahuje 1 ml koncentrátu 24 mg docetaxelu (bezvodého).

6. INÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXICKÉ

Pri manipulácii sa vyžadujú špeciálne ochranné opatrenia

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Nálepka na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom pre Docfrez 20 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo pre Docfrez 20 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte príbalový leták

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml (35,4% m/m etanol v polysorbáte 80)

6. INÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová škatuľa 80 mg

1. NÁZOV LIEKU

Docfrez 80 mg, prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok
Docetaxel

2. LIEČIVO

Každá jednodávková injekčná liekovka s práškom obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého). 1 ml koncentráту po rekonštitúcii obsahuje 24 mg/ml docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Rozpúšťadlo:
Polysorbát 80 a bezvodý etanol

Podrobnejšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na koncentrát infúzneho roztoku
1 injekčná liekovka s práškom
1 injekčná liekovka s rozpúšťadlom

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím rozried'te. **Iba na jedno použitie.**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov nachádzajúcu sa v obale.

Intravenózne podanie, po rekonštitúcii a rozriedení.

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ

Pri manipulácii sa vyžadujú špeciálne ochranné opatrenia

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Skladujte v chladničke

Nezmrazujte

Injekčnú liekovku nechajte v pôvodnom papierovom obale, aby bola chránená pred svetlom

10 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/630/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Nálepka na injekčnej liekovke s práškom 80 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Docfrez 80 mg prášok na prípravu koncentráту na infúzny roztok
Docetaxel

Na vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rozried'te
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľ'ov nachádzajúcu sa v obale.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg docetaxelu (bezvodého)
Koncentrát po rekonštitúcii obsahuje 1 m koncentráту 24 mg docetaxelu (bezvodého).

6. INÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXICKÉ

Pri manipulácii sa vyžadujú špeciálne ochranné opatrenia

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Nálepka na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom pre Docfrez 80 mg _____

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo pre Docfrez 80 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte príbalový leták.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

1 ml (35,4% m/m etanol v polysorbáte 80)

6. INÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Docfrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok Docetaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pre používateľov skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Docefrez a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Docefrez
3. Ako používať Docefrez
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docefrez
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DOCEFREZ A NA ČO SA POUŽÍVA

Docefrez obsahuje aktívnu látku docetaxel. Docetaxel, látka izolovaná z ihličia tisu, patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Docefrez sa používa buď samostatne alebo v kombinácii s inými liečivami na liečbu týchto druhov rakoviny:

- pokročilého karcinómu prsníka buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- karcinómu prostaty v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- metastatického karcinómu žalúdka v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- hlavy a krku v kombinácii s cisplatinou a 5- fluóruracilom.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE DOCEFREZ

Nepoužívajte Docefrez

- keď ste alergickí (precitlivení) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docefrez.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Buďte zvlášť opatrní pri použití Docefrezu

Poradte sa so svojím lekárom, ak máte:

- problémy so srdcom
- problémy s pečeňou
- problémy s obličkami

Pred každou dávkou Docefrezu musíte podstúpiť krvné testy, výsledky ktorých musia potvrdiť vyhovujúci počet krviniek a funkčnosť pečene.

Požiadajú Vás, aby ste požili premedikačné lieky pozostávajúce z orálnej dávky kortikosteroidu ako dexametaón, a to jeden deň pred podaním Docefrezu, s pokračovaním počas jedného alebo dvoch dní po podaní, za účelom minimalizovania určitých nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu prejaviť po infúzii Docefrezu, predovšetkým alergické reakcie a zadržanie tekutín (opuchnutie rúk, nôh alebo prírastok hmotnosti).

Počas ošetrovania Vám môžu byť podané lieky na udržanie počtu krviniek.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Predovšetkým v prípadoch, ak používané lieky obsahujú nasledujúce účinné látky:

- ritonavir a iné inhibítory proteázy, používané pri liečbe infekcie HIV/AIDS
- ketokonazol a itrakonazol, používané pri liečbe hubových infekcií
- cyklosporín, používaný na potlačenie Vášho imunitného systému (napr. po transplantáciách)
- erytromycín, antibiotikum používané pri bakteriálnych infekciách

Tehotenstvo

Pred podaním akéhokoľvek lieku sa naskôr porad'te so svojím lekárom.

Počas tehotenstva sa Docefrez nesmie užívať, ak to nie je lekárom priamo indikované.

Počas liečby využívajúcej tento liek nesmiete otehotnieť a musíte používať účinnú antikoncepciu. Docefrez môže byť pre nenarodené dieťa škodlivý. Ak počas liečby otehotníte, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.

Dojčenie

Počas liečby s Docefrezom nesmiete dojčiť.

Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu, vzhľadom na možnosť závratu, únavy a náhlejšej straty vedomia, pri výskyte uvedených nežiaducich účinkov by ste nemali šoférovať ani obsluhovať stroje.

Dôležitá informácia o niektorých pomocných látkach Docefrezu

Rozpúšťadlo obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg na dávku.

3. AKO POUŽÍVAŤ DOCEFREZ

Váš lekár prepočíta dávku podľa povrchu Vášho tela v m² (v závislosti od hmotnosti a výšky) a Vášho celkového stavu.

Docefrez Vám podá odborne vyškolený personál v nemocnici. Podáva sa kvapkovou infúziou do žily (intravenózna infúzia) počas približne jednej hodiny. Infúzia Docefrezu sa zvyčajne podáva každé tri týždne.

Váš lekár môže zmeniť dávku a/alebo interval podania, v závislosti od výsledkov Vašich krvných testov, celkového stavu a výskytu určitých vedľajších účinkov. Ak máte horúčku, hnačku, zápal sliznice v ústach, trpnutie alebo pichanie v končatinách, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Pred a počas liečby Docefrezom Vám Váš lekár môže predpísať iné lieky:

- na zníženie alergických reakcií a proti zadržiavaniu tekutín (premedikácia orálnym podaním kortikoidov ako dexametazón),
- na stimuláciu tvorby krviniek kostnou dreňou (napr. filgrastim).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa používania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

Vedľajšie účinky sa môžu prejaviť v určitých frekvenciách, ktoré sú definované podľa nasledujúcich princípov:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 pacienta z 10
- časté: postihujú 1 až 10 pacientov zo 100
- menej časté: postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 pacienta z 10 000
- neznáme: frekvencia výskytu sa z dostupných údajov nedá určiť.

Najčastejšími vedľajšími účinkami Docefrezu, pri samostatnom podávaní, sú zníženie počtu červených krviniek alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov a plešatosť, nevoľnosť, vracanie, zápaly slizníc v ústach, hnačka a únava (všetky veľmi časté).

Ak počas infúzie alebo krátko po nej spozorujete niektorý z nasledujúcich symptómov alergických reakcií (veľmi častých), oznámte to lekárovi alebo zdravotnej sestre:

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

Iné veľmi časté vedľajšie účinky:

- horúčka*: okamžite oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre
- infekcie, vrátane zápalu pľúc a otravy krvi
- zníženie počtu červených krviniek (anémia, so symptómami ako bledosť, slabosť)
- zníženie počtu bielych krviniek (zvyšuje náchylnosť na infekcie)
- zníženie množstva krvných doštičiek (zvýšenie rizika neočakávaného krvácania)
- alergické reakcie (pozri vyššie)
- bolesť hlavy* , nespavosť*
- pocit ťpnutia alebo pocit pichania ihličkami, poruchy citlivosti (následkom poškodenia nervov)
- bolesti vo svalových úponoch
- zápal očí alebo zvýšenie slzenia očí
- opúchanie spôsobené únikom tekutín z lymfatických uzlín do nezvyčajných miest
- opúchanie rúk, chodidiel, nôh
- krátenie dychu, kašeľ*
- výtok z nosa; zápal hrdla a nosa*
- krvácanie z nosa

- zapálená sliznica v ústach
- nevoľnosť, vracanie, problémy so zažívaním*, bolesti brucha*
- hnačka, zápcha*
- padanie vlasov
- začervenanie a opuchnutie dlaní rúk alebo podošiev chodidiel, čo môže mať za následok šupanie pokožky (toto sa môže objaviť aj na ramenách, na tvári alebo na iných častiach tela)*
- zmena farby nechtov*, ktoré sa môžu odlúpiť
- bolesti alebo akútne bolesti svalov; bolesti chrbta alebo kostí*
- zmena alebo vynechanie menštruačného cyklu*
- únava, bolesti, príznaky podobné chrípke*
- strata chuti do jedla (anorexia), prírastok alebo strata hmotnosti*

Časté vedľajšie účinky:

- hubové infekcie v ústach (orálne kandidózy)
- dehydratácia
- závrat, strata sluchu
- zníženie krvného tlaku (hypotenzia), zlyhanie srdca; nepravidelný tep (arytmia)
- sucho v ústach, problémové alebo bolestivé prehĺtanie, zápal pažeráka (ezofagitída)
- krvácanie
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (v krvných testoch)

Menej časté vedľajšie účinky:

- náhla strata vedomia
- reakcia pokožky, zapálenie žily alebo opuchnutie v mieste vpichu
- zápal hrubého čreva, tenkého čreva; perforácia čriev
- krvné zrazeniny.

Pri podávaní Docefrezu v kombinácii s inými liekmi proti rakovine sa môže vyskytnúť a vážnosť niektorých vedľajších účinkov zvýšiť. Vedľajšie účinky označené „*“ boli zaznamenané pri podaní Docefrezu v kombinácii s inými liekmi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DOCEFREZ

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Docefrez po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej liekovke po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Skladujte v chladničke (2 – 8 °C).

Injekčnú liekovku nechajte v pôvodnom papierovom obale, aby bola chránená pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite po príprave.

Dokázalo sa však, že ak sa rekonštituovaný roztok uchováva pri teplote od 2 do 8 °C alebo pri teplote nižšej ako 25 °C, jeho chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín a stabilita finálneho infúzneho roztoku sa zachová 4 hodiny pri izbovej teplote.

Infúzia sa musí použiť do 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do

lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Docefrez obsahuje

- Liečivo je docetaxel.
 - Docfrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok. Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého). 1 ml koncentráту po rekonštitúcii obsahuje 24 mg docetaxelu. Objem koncentráту je 1 ml.
- Rozpúšťadlo obsahuje 35,4% m/m etanol a polysorbát 80.

Ako vyzerá Docefrez a obsah balenia

Docfrez 20 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok

Injekčná liekovka s práškom: Docefrez je biely lyofilizovaný prášok, ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla so sivou gumovou zátkou bez obsahu latexu a zeleným hliníkovým tesniacim viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 1ml číry, bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke zo skla so sivou gumovou zátkou bez obsahu latexu a modrým hliníkovým tesniacim viečkom.

Každé balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom a 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená

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

Nasledujúce informácie sú určené iba pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE DOCEFREZU 20 MG, PRÁŠKU A ROZPÚŠŤADLA NA PRÍPRAVU KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK

Je dôležité, aby ste si pred prípravou rekonštituovaného roztoku Docefrez ako aj pred prípravou infúzneho roztoku Docefrez pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

1. ZLOŽENIE

Docfrez 20 mg prášok je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok obsahujúci 20 mg (plus 22% nadstavenie: 24,4 mg) docetaxelu (bezvodého). Rozpúšťadlo pre Docefrez je 35,4% m/m roztok etanolu (bezvodého) v polysorbáte 80. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml koncentrátu 24 mg docetaxelu.

2. BALENIE LIEKU

Docefrez sa dodáva v jednodávkových injekčných liekovkách.

Každé balenie Docfrez 20 mg prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok obsahuje jednu jednodávkovú injekčnú liekovku docetaxelu (bezvodého) (20 mg s príslušnou dávkou 24,4 mg s nadstavením na plniaci objem, lyofilizovaného prášku a príslušnú jednodávkovú injekčnú liekovku s 1 ml rozpúšťadla, ktoré tvorí 35,4% (m/m) etanol (bezvodý) v polysorbáte 80.

Nadstavenia zabezpečujú, že po zriadení celkovým použiteľným objemom rozpúšťadla zo sprievodnej injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pre Docefrez bude k dispozícii minimálny využiteľný objem 0,84 ml rekonštituovaného roztoku s obsahom 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Injekčné liekovky Docefrez sa musia uchovávať v chladničke. Docefrez sa nesmie použiť po dátume expirácie uvedenom na škatuli a injekčných liekovkách.

2.1 Docfrez 20 mg injekčné liekovky s práškom

Docfrez 20 mg, Prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok

- Docfrez 20 mg injekčná liekovka obsahuje biely až sivobiely lyofilizovaný prášok v 5ml valcovej injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla s 20mm sivou gumovou zátkou a s tmavozeleným vyklápacím hliníkovým tesniacim viečkom.
- Každá injekčná liekovka Docfrez 20 mg obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého) (plus 22% nadstavenie: 24,4 mg docetaxelu).

2.2 Docfrez 20 mg injekčné liekovky s rozpúšťadlom

Rozpúšťadlo pre Docefrez je 35,4% m/m etanol v Polysorbáte 80.

Rozpúšťadlo pre Docfrez 20 ml, Prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok

- Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre Docfrez 20 mg je 1ml valcová liekovka typu 1 z bezfarebného číreho skla s 20mm sivou zátkou z brómbutylovej gummy, s povlakom a s 20mm tmavomodrým vyklápacím hliníkovým viečkom.
- Každá injekčná liekovka s rozpúšťadlom Docfrez 20 mg obsahuje 1 ml 35,4% m/m etanolu

v polysorbáte 80.

Obsiahnuté nastavenia zabezpečujú, že po zriedení celkovým objemom rozpúšťadla zo sprievodnej injekčnej liekovky s rozpúšťadlom bude k dispozícii minimálny využiteľný objem rekonštituovaného roztoku obsahujúci 20 mg alebo 80 mg docetaxelu, v závislosti od balenia.

3. ODPORÚČANIA NA BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

Docefrez je antineoplastická látka a podobne ako pri iných potenciálne toxických liekoch sa musí pri každej manipulácii a pri príprave roztokov Docefrez pracovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice.

Ak by došlo ku kontaktu koncentrátu Docefrez, rekonštituovaného roztoku alebo infúzneho roztoku s pokožkou, musí ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak koncentrát Docefrez, rekonštituovaný roztok alebo infúzny roztok príde do kontaktu so sliznicami, musia sa okamžite a dôkladne omyť vodou.

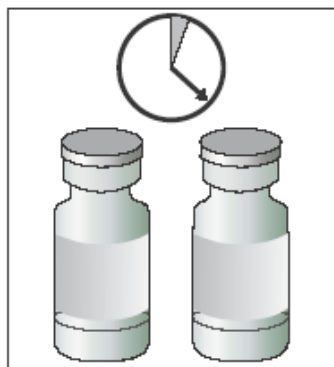
4. PRÍPRAVA NA VNÚTROŽILOVÉ PODANIE

Nepoužívajte žiadne príslušenstvo ani zariadenia z PVC. Docefrez nie je kompatibilný s príslušenstvom alebo zariadeniami z PVC.

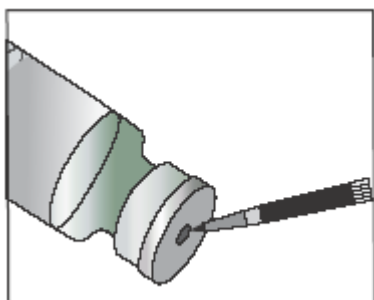
Docefrez prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentrátu na infúzny roztok sú iba na jedno použitie.

4.1 Rekonštitúcia prášku Docefrez na prípravu infúzneho roztoku

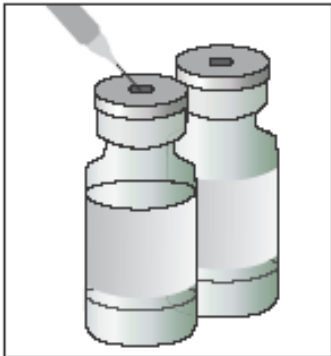
4.1.1 Ak sa injekčné liekovky Docefrez uchovávajú v chladničke, vyberte požadované množstvo balení a 5 minút ich nechajte stáť pri izbovej teplote (do 25°C).



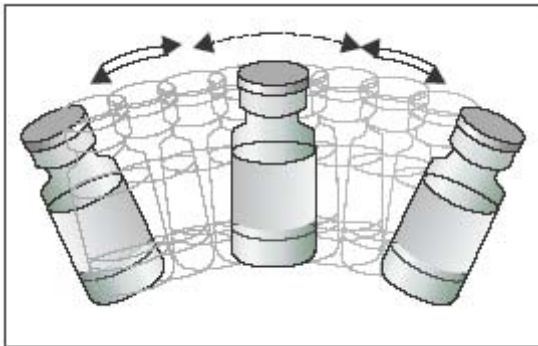
4.1.2 Pomocou injekčnej striekačky s ihlou asepticky natiahnite celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pre Docefrez z mierne naklonenej injekčnej liekovky.



4.1.3 Celý obsah injekčnej striekačky vstreknite do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom Docefrez.

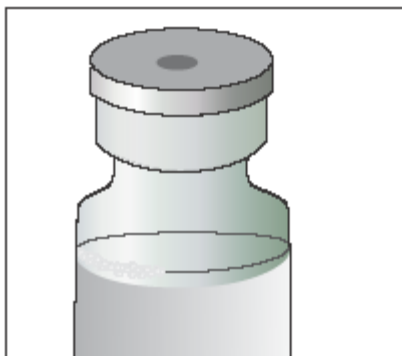


4.1.4 Odstráňte injekciu a ihlu a dobre potraste, aby sa prášok úplne rozpustil.



4.1.5 Nechajte liekovku s rozpusteným obsahom 5 minút pri izbovej teplote (nižšej ako 25 °C) a potom skontrolujte, či je roztok homogénny a číry.

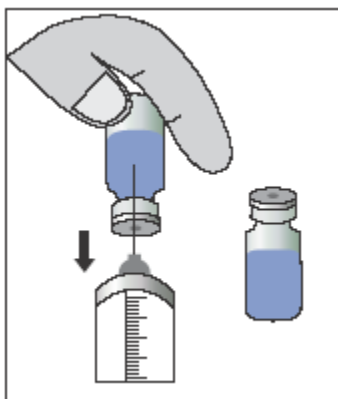
Rozpustený roztok obsahuje približne 24 mg/ml docetaxelu a musí sa použiť okamžite po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita vopred namiešaného roztoku bola preukázaná na obdobie 8 hodín v prípade uskladnenia pri teplote od 2 do 8 °C alebo pri izbovej teplote (nižšej ako 25 °C).



4.2 Príprava infúzneho roztoku

4.2.1 Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna liekovka s rozpusteným roztokom. Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg sterilným spôsobom vytiahnite zodpovedajúci objem z príslušného počtu rozpustených roztokov pomocou striekačky so stupnicou a ihlou. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu budete potrebovať

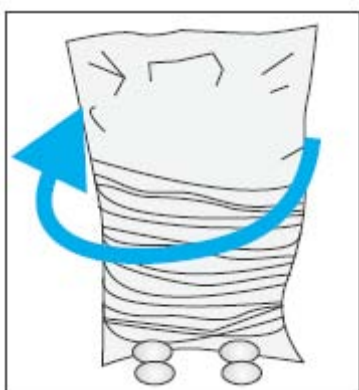
jedno 80mg a tri 20mg balenia. Rozpustený roztok obsahuje ~ 24 mg/ml docetaxelu, čo zodpovedá extrahovateľnému objemu približne 20 mg/0,84 ml a 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Vstreknite potrebný objem rekonštituovaného roztoku do 250ml infúzneho vaku alebo fľaše s 5% roztokom glukózy alebo 9 mg/ml (0,9%) infúzneho roztoku chloridu sodného. Ak je požadovaná dávka vyššia ako 200 mg docetaxelu, musí sa použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby sa neprekročila koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.



- 4.2.3** Infúzny vak alebo fľašu s Docefrezom potom dôkladne ručne premiešajte kývavým pohybom.



- 4.2.4** Infúzny roztok Docefrez sa musí použiť v priebehu 4 hodín a musí sa asepticky podať vo forme 1-hodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25 °C) a normálnom svetle.
- 4.2.5** Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok Docefrez sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať rovnako ako pri všetkých parenterálnych prípravkoch a roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.



5. LIKVIDÁCIA ODPADU

Všetok materiál, ktorý sa použil na prípravu rekonštituovaného roztoku ako aj infúzie, sa musí zlikvidovať podľa zásad likvidácie toxického odpadového materiálu.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Docfrez 80 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok Docetaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pre používateľov skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Docefrez a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Docefrez
3. Ako používať Docefrez
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docefrez
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DOCEFREZ A NA ČO SA POUŽÍVA

Docefrez obsahuje aktívnu látku docetaxel. Docetaxel, látka izolovaná z ihličia tisu, patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Docefrez sa používa buď samostatne alebo v kombinácii s inými liečivami na liečbu týchto druhov rakoviny:

- pokročilého karcinómu prsníka buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- karcinómu prostaty v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- metastatického karcinómu žalúdka v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- hlavy a krku v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE DOCEFREZ

Nepoužívajte Docefrez

- keď ste alergickí (precitlivení) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docefrez.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Buďte zvlášť opatrní pri použití Docefrezu

Poradte sa so svojím lekárom, ak máte:

- problémy so srdcom
- problémy s pečeňou
- problémy s obličkami

Pred každou dávkou Docefrezu musíte podstúpiť krvné testy, výsledky ktorých musia potvrdiť vyhovujúci počet krviniek a funkčnosť pečene.

Požiadajú Vás, aby ste požili premedikačné lieky pozostávajúce z orálnej dávky kortikosteroidu ako dexametaón, a to jeden deň pred podaním Docefrezu, s pokračovaním počas jedného alebo dvoch dní po podaní, za účelom minimalizovania určitých nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu prejaviť po infúzii Docefrezu, predovšetkým alergické reakcie a zadržanie tekutín (opuchnutie rúk, nôh alebo prírastok hmotnosti).

Počas ošetrenia Vám môžu byť podané lieky na udržanie počtu krviniek.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Predovšetkým v prípadoch, ak používané lieky obsahujú nasledujúce účinné látky:

- ritonavir a iné inhibítory proteázy, používané pri liečbe infekcie HIV/AIDS
- ketokonazol a itraconazol, používané pri liečbe hubových infekcií
- cyklosporín, používaný na potlačenie Vášho imunitného systému (napr. po transplantáciách)
- erytromycín, antibiotikum používané pri bakteriálnych infekciách

Tehotenstvo

Pred podaním akéhokoľvek lieku sa naskôr poraďte so svojím lekárom.

Počas tehotenstva sa Docefrez nesmie užívať, ak to nie je lekárom priamo indikované.

Počas liečby využívajúcej tento liek nesmiete otehotnieť a musíte používať účinnú antikoncepciu. Docefrez môže byť pre nenarodené dieťa škodlivý. Ak počas liečby otehotníte, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.

Dojčenie

Počas liečby s Docefrezom nesmiete dojčiť.

Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu, vzhľadom na možnosť závratu, únavy a náhlej straty vedomia, pri výskyte uvedených nežiaducich účinkov by ste nemali šoférovať ani obsluhovať stroje.

Dôležitá informácia o niektorých pomocných látkach Docefrezu

Rozpúšťadlo obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg na dávku.

3. AKO POUŽÍVAŤ DOCEFREZ

Váš lekár prepočíta dávku podľa povrchu Vášho tela v m² (v závislosti od hmotnosti a výšky) a Vášho celkového stavu.

Docefrez Vám podá odborne vyškolený personál v nemocnici. Podáva sa kvapkovou infúziou do žily (intravenózna infúzia) počas približne jednej hodiny. Infúzia Docefrezu sa zvyčajne podáva každé tri týždne.

Váš lekár môže zmeniť dávku a/alebo interval podania, v závislosti od výsledkov Vašich krvných testov, celkového stavu a výskytu určitých vedľajších účinkov. Ak máte horúčku, hnačku, zápal sliznice v ústach, trpnutie alebo pichanie v končatinách, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Pred a počas liečby Docefrezom Vám Váš lekár môže predpísať iné lieky:

- na zníženie alergických reakcií a proti zadržiavaniu tekutín (premedikácia orálnym podaním kortikoidov ako dexametazón),
- na stimuláciu tvorby krviniek kostnou dreňou (napr. filgrastim).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa používania tohto lieku, poraďte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

Vedľajšie účinky sa môžu prejaviť v určitých frekvenciách, ktoré sú definované podľa nasledujúcich princípov:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 pacienta z 10
- časté: postihujú 1 až 10 pacientov zo 100
- menej časté: postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 pacienta z 10 000
- neznáme: frekvencia výskytu sa z dostupných údajov nedá určiť.

Najčastejšími vedľajšími účinkami Docefrezu, pri samostatnom podávaní, sú zníženie počtu červených krviniek alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov a plešatosť, nevoľnosť, vracanie, zápaly slizníc v ústach, hnačka a únava (všetky veľmi časté).

Ak počas infúzie alebo krátko po nej spozorujete niektorý z nasledujúcich symptómov alergických reakcií (veľmi častých), oznámte to lekárovi alebo zdravotnej sestre:

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

Iné veľmi časté vedľajšie účinky:

- horúčka*: okamžite oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre
- infekcie, vrátane zápalu pľúc a otravy krvi
- zníženie počtu červených krviniek (anémia, so symptómami ako bledosť, slabosť)
- zníženie počtu bielych krviniek (zvyšuje náchylnosť na infekcie)
- zníženie množstva krvných doštičiek (zvýšenie rizika neočakávaného krvácania)
- alergické reakcie (pozri vyššie)
- bolesť hlavy*, nespavosť*
- pocit tŕpnutia alebo pocit pichania ihličkami, poruchy citlivosti (následkom poškodenia nervov)
- bolesti vo svalových úponoch
- zápal očí alebo zvýšenie slzenia očí
- opúchanie spôsobené únikom tekutín z lymfatických uzlín do nezvyčajných miest
- opúchanie rúk, chodidiel, nôh
- krátenie dychu, kašeľ*
- výtok z nosa; zápal hrdla a nosa*
- krvácanie z nosa
- zapálená sliznica v ústach
- nevoľnosť, vracanie, problémy so zažívaním*, bolesti brucha*
- hnačka, zápcha*
- padanie vlasov

- začervenanie a opuchnutie dlaní rúk alebo podošiev chodidiel, čo môže mať za následok šúpanie pokožky (toto sa môže objaviť aj na ramenách, na tvári alebo na iných častiach tela)*
- zmena farby nechtov*, ktoré sa môžu odlúpiť
- bolesti alebo akútne bolesti svalov; bolesti chrbta alebo kostí*
- zmena alebo vynechanie menštruačného cyklu*
- únava, bolesti, príznaky podobné chrípke*
- strata chuti do jedla (anorexia), prírastok alebo strata hmotnosti*

Časté vedľajšie účinky:

- hubové infekcie v ústach (orálne kandidózy)
- dehydratácia
- závrat, strata sluchu
- zníženie krvného tlaku (hypotenzia), zlyhanie srdca; nepravidelný tep (arytmia)
- sucho v ústach, problémové alebo bolestivé prehĺtanie, zápal pažeráka (ezofagitída)
- krvácanie
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (v krvných testoch)

Menej časté vedľajšie účinky:

- náhla strata vedomia
- reakcia pokožky, zapálenie žily alebo opuchnutie v mieste vpichu
- zápal hrubého čreva, tenkého čreva; perforácia čriev
- krvné zrazeniny.

Pri podávaní Docefrezu v kombinácii s inými liekmi proti rakovine sa môže výskyt a vážnosť niektorých vedľajších účinkov zvýšiť. Vedľajšie účinky označené „*“ boli zaznamenané pri podaní Docefrezu v kombinácii s inými liekmi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre požívateľov, povedzte to, prosím svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DOCEFREZ

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Docefrez po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej liekovke po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Skladujte v chladničke (2 – 8 °C).

Injekčnú liekovku nechajte v pôvodnom papierovom obale, aby bola chránená pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite po príprave.

Dokázalo sa však, že ak sa rekonštituovaný roztok uchováva pri teplote od 2 do 8°C alebo pri teplote nižšej ako 25 °C, jeho chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín a stabilita finálneho infúzneho roztoku sa zachová 4 hodiny pri izbovej teplote.

Infúzia sa musí použiť do 4 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Docefrez obsahuje

- Liečivo je docetaxel.
 - Docfrez 80 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok. Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého). Koncentrát po rekonštitúcii obsahuje 24 mg docetaxelu. Objem koncentráту je 1 ml.
- Rozpúšťadlo obsahuje 35,4% m/m etanol a polysorbát 80.

Ako vyzerá Docefrez a obsah balenia

Docfrez 80 mg prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentráту na infúzny roztok

Injekčná liekovka s práškom: Docefrez je biely lyofilizovaný prášok, ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla so sivou gumovou zátkou bez obsahu latexu a červeným hliníkovým tesniacim viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom: 4ml číry, bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva v injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla so sivou gumovou zátkou bez obsahu latexu a hnedým hliníkovým tesniacim viečkom.

Každé balenie obsahuje: 1 injekčnú liekovku s práškom a 1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandsko
tel. +31 (0)23 568 5501

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená

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

Nasledujúce informácie sú určené iba pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE DOCEFREZU 80 MG, PRÁŠKU A ROZPÚŠŤADLA NA PRÍPRAVU KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK

Je dôležité, aby ste si pred prípravou rekonštituovaného roztoku Docefrez ako aj pred prípravou infúzneho roztoku Docefrez pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

1. ZLOŽENIE

Docfrez 80 mg prášok je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok obsahujúci 80 mg (plus 18% nadstavenie: 94,4 mg) docetaxelu (bezvodého). Rozpúšťadlo pre Docefrez je 35,4% m/m roztok etanolu (bezvodého) v polysorbáte 80. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml koncentrátu 24 mg docetaxelu.

2. BALENIE LIEKU

Docefrez sa dodáva v jednodávkových injekčných liekovkách.

Každé balenie Docfrez 80 mg prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok obsahuje jednu jednodávkovú injekčnú liekovku docetaxelu (bezvodého) (80 mg, s príslušnou dávkou 94,4 mg s nastavením na plniaci objem, lyofilizovaného prášku a príslušnú jednodávkovú injekčnú liekovku s 4,0 ml rozpúšťadla, ktoré tvorí 35,4% (m/m) etanol (bezvodý) v polysorbáte 80.

Nadstavenia zabezpečujú, že po zriadení celkovým použiteľným objemom rozpúšťadla zo sprievodnej injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pre Docefrez bude k dispozícii minimálny využiteľný objem 3,36 ml rekonštituovaného roztoku s obsahom 80 mg docetaxelu (bezvodého).

Injekčné liekovky Docefrez sa musia uchovávať v chladničke. Nezmrazujte. Docefrez sa nesmie použiť po dátume expirácie uvedenom na škatuli a injekčných liekovkách.

2.1 Docfrez 80 mg injekčné liekovky s práškom

Docfrez 80 mg, Prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok

- Docfrez 80 mg injekčná liekovka obsahuje biely až sivobiely lyofilizovaný prášok v 15ml valcovej injekčnej liekovke z bezfarebného číreho skla s 20mm sivou gumovou zátkou a s tmavozeleným vyklápacím hliníkovým tesniacim viečkom.
- Každá injekčná liekovka Docfrez 80 mg obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého) (plus 18% nadstavenie: 94,4 mg docetaxelu).

2.2 Docfrez 80 mg injekčné liekovky s rozpúšťadlom

Rozpúšťadlo pre Docefrez je 35,4% m/m etanol v Polysorbáte 80.

Rozpúšťadlo pre Docfrez 80 mg, Prášok na prípravu koncentrátu na infúzny roztok

- Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre Docfrez 80 mg je 5ml valcová liekovka typu 1 z bezfarebného číreho skla s 20mm sivou zátkou z brómbutylovej gummy, s povlakom a s 20mm hnedým vyklápacím hliníkovým viečkom.

- Každá injekčná liekovka s rozpúšťadlom Docfrez 80 mg obsahuje 4 ml 35,4% m/m etanolu v Polysorbáte 80.

Obsiahnuté nastavenia zabezpečujú, že po zriedení celkovým objemom rozpúšťadla zo sprievodnej injekčnej liekovky s rozpúšťadlom bude k dispozícii minimálny využiteľný objem rekonštituovaného roztoku obsahujúci 20 mg alebo 80 mg docetaxelu, v závislosti od balenia.

3. ODPORÚČANIA NA BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

Docfrez je antineoplastická látka a podobne ako pri iných potenciálne toxických prípravkoch sa musí pri každej manipulácii a pri príprave roztokov Docfrez pracovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice.

Ak by došlo ku kontaktu koncentráту Docfrez, rekonštituovaného roztoku alebo infúzneho roztoku s pokožkou, musí sa ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak koncentrát Docfrez, rekonštituovaný roztok alebo infúzny roztok príde do kontaktu so sliznicami, musia sa okamžite a dôkladne umyť vodou.

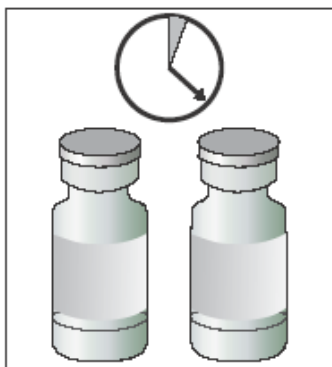
4. PRÍPRAVA NA VNÚTROŽILOVÉ PODANIE

Nepoužívajte žiadne príslušenstvo ani zariadenia z PVC. Docfrez nie je kompatibilný s príslušenstvom alebo zariadeniami z PVC.

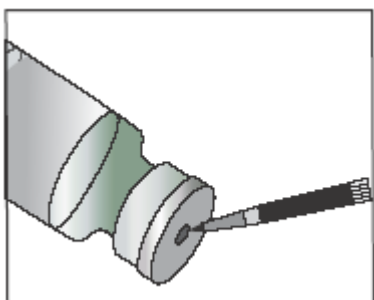
Docfrez prášok a rozpúšťadlo na prípravu koncentrátu na infúzny roztok sú iba na jedno použitie.

4.1 Rekonštitúcia prášku Docfrez na prípravu infúzneho roztoku

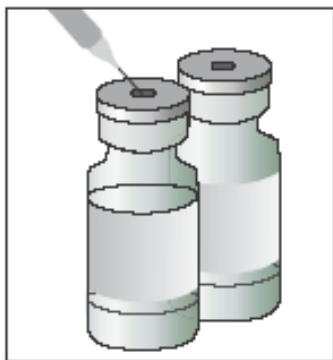
4.1.1 Ak sa injekčné liekovky Docfrez uchovávajú v chladničke, vyberte požadované množstvo balení a 5 minút ich nechajte stáť pri izbovej teplote (do 25°C).



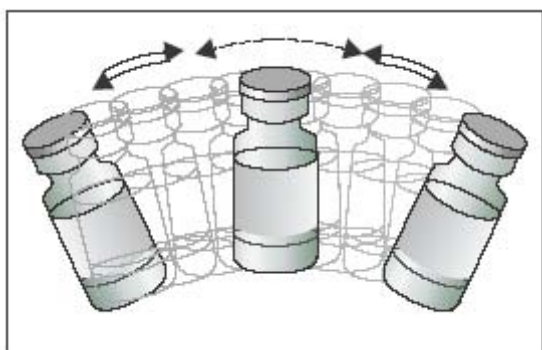
4.1.2 Pomocou injekčnej striekačky s ihlou asepticky natiahnite celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pre Docfrez z mierne naklonenej injekčnej liekovky.



4.1.3 Celý obsah injekčnej striekačky vstreknite do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom Docefrez.

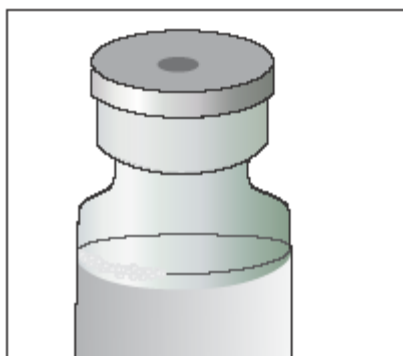


4.1.5 Odstráňte injekciu a ihlu a dobre potraste, aby sa prášok úplne rozpustil.



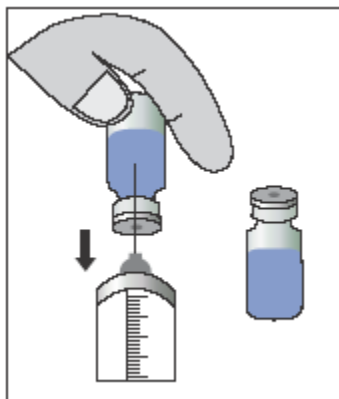
4.1.5 Nechajte liekovku s rozpusteným obsahom 5 minút pri izbovej teplote (nižšej ako 25 °C) a potom skontrolujte, či je roztok homogénny a číry.

Rozpustený roztok obsahuje približne 24 mg/ml docetaxelu a musí sa použiť okamžite po prípravení. Chemická a fyzikálna stabilita vopred namiešaného roztoku bola preukázaná na obdobie 8 hodín v prípade uskladnenia pri teplote od 2 do 8 °C alebo pri izbovej teplote (nižšej ako 25 °C).

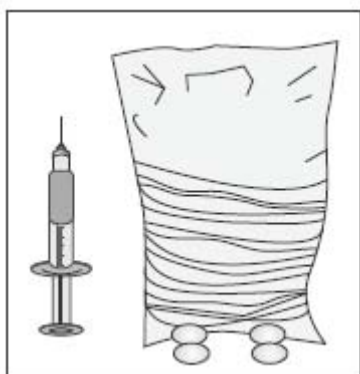


4.2 Príprava infúzneho roztoku

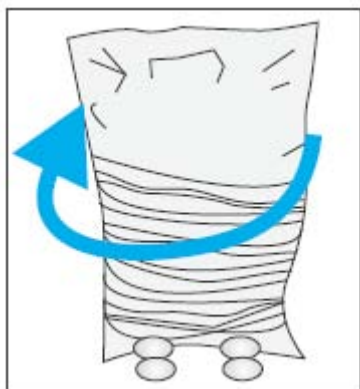
4.2.1 Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna liekovka s rozpusteným roztokom. Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg sterilným spôsobom vytiahnite zodpovedajúci objem z príslušného počtu rozpustených roztokov pomocou striekačky so stupnicou a ihlou. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu budete potrebovať jedno 80mg a tri 20mg balenia. Rozpustený roztok obsahuje ~ 24 mg/ml docetaxelu, čo zodpovedá extrahovateľnému objemu približne 20 mg/0,84 ml a 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Vstreknite potrebný objem rekonštituovaného roztoku do 250ml infúzneho vaku alebo fľaše s 5% roztokom glukózy alebo 9 mg/ml (0,9%) infúzneho roztoku chloridu sodného. Ak je požadovaná dávka vyššia ako 200 mg docetaxelu, musí sa použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby sa neprekročila koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.



4.2.3 Infúzny vak alebo fľašu s Docefrezom potom dôkladne ručne premiešajte kývavým pohybom.



4.2.4 Infúzny roztok Docefrez sa musí použiť v priebehu 4 hodín a musí sa asepticky podať vo forme 1-hodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25 °C) a normálnom svetle.

- 4.2.5** Rekonštituovaný roztok a infúzny roztok Docefrez sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať rovnako ako pri všetkých parenterálnych prípravkoch a roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.



5. LIKVIDÁCIA ODPADU

Všetok materiál, ktorý sa použil na prípravu rekonštituovaného roztoku ako aj infúzie, sa musí zlikvidovať podľa zásad likvidácie toxického odpadového materiálu.