

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Taxespira 20 mg/1 ml infúzny koncentrát
Taxespira 80 mg/4 ml infúzny koncentrát
Taxespira 120 mg/6 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu (vo forme trihydrátu).

20 mg/1 ml

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

80 mg/4 ml

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

120 mg/6 ml

Jedna injekčná liekovka s objemom 6 ml koncentráту obsahuje 120 mg docetaxelu

Pomocná látky so známym účinkom:

20 mg/1 ml

Každá 1 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 0,5 ml bezvodého etanolu (395 mg).

80 mg/4 ml

Každá 4 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 2 ml bezvodého etanolu (1580 mg).

120 mg/6 ml

Každá 6 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 3 ml bezvodého etanolu (2370 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Taxespira v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamídom je indikovaný na adjuvantnú liečbu pacientok s:

- operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami
- operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami

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

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

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

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

Karcinóm hlavy a krku

Taxespira v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na liečbu pacientov lokálne pokročilého, skvamocelulárneho karcinómu 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).

Odporúčané dávkovanie:

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

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

Docetaxel sa podáva vo forme jednohodinovej infúzie každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

V adjuvantnej liečbe operovateľného karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s negatívnymi uzlinami sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu podaná 1 hodinu po podaní doxorubicínu v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamidu v dávke 500 mg/m² každé 3 týždne počas 6 cyklov (tiež pozri “úpravy dávkovania počas liečby”).

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

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu vo forme jednodinovej infúzie, po ktorej nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny vo forme 1 až 3-hodinovej infúzie (obidva lieky len v 1. deň, potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne, podávaný vo forme 24-hodinovej kontinuálnej infúzie počas 5 dní, začínajúca na konci podania infúzie cisplatiny. Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacienti sa musia podrobiť premedikácii antiemetikami a dostatočnej hydratácii pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologických toxicít sa má profylakticky použiť G-CSF (tiež pozri “úpravy dávkovania počas liečby”).

Karcinóm hlavy a krku

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

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)
Na indukčnú liečbu neoperovateľného, lokálne pokročilého, skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu vo forme jednodinovej infúzie, po ktorej nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny vo forme 1-hodinovej infúzie v 1. deň, potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne počas 4 cyklov. Po chemoterapii sa majú pacienti podrobiť rádioterapii.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neoperovateľný, nepravdepodobnosť chirurgickej liečby a zachovania postihnutého orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu vo forme jednodinovej intravenózne infúzie v deň 1, po ktorej nasleduje dávka 100 mg/m² cisplatiny vo forme 30-minútovej až 3-hodinovej infúzie, potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1000 mg/m²/deň vo forme kontinuálnej infúzie odo dňa 1 až po deň 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne počas 3 cyklov. Po chemoterapii sa majú pacienti podrobiť chemorádioterapii.

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

Úpravy dávkovania počas liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov $\geq 1\,500$ buniek/mm³.

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

Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF u pacientok, ktoré sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC). Pacientkam, 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). Pacientkam, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

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

V kombinácii s kapecitabínom

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

Úpravy dávok trastuzumabu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek užívaniu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 60 na 45 mg/m². V prípade trombocytopenie 4. stupňa sa má dávka docetaxelu znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, až pokiaľ sa neupraví hladina neutrofilov na $> 1\,500$ buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na $> 100\,000$ buniek/mm³. Ak tieto toxicity pretrvávajú, ukončíte liečbu. (Pozri časť 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka 3. stupňa	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.

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

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

V pivotnej klinickej štúdii u pacientov, ktorým sa podával docetaxel ako indukčná liečba neoperovateľného, lokálne pokročilého SCCHN, a u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (vrátane prolongovanej neutropénie, febrilnej neutropénie alebo infekcie), sa odporúčalo použiť v každom nasledujúcom cykle, ako profylaktické krytie podanie G-CSF (napr. v 6. – 15. deň).

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Podávanie Docetaxelu Hospira UK Limited u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, neuroendokrinného karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

Na základe analýzy farmakokinetiky v tejto skupine pacientov nie sú žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku.

Pre liečbu pacientov 60 a viac ročných docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75 % (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

4.3 Kontraindikácie

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/mm³.

Pacienti s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. Medián času, kedy dojde k najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov bol 7 dní po podaní docetaxelu, ale u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou môže byť tento interval kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa má často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu $\geq 1\,500$ buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

V prípade ťažkej neutropénie (< 500 buniek/mm³ počas 7 alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

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

Hypersenzitívne reakcie

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

Kožné reakcie

Pozorovať 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 monitorovať.

Poruchy dýchacej sústavy

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

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom, na liečbu pacientov s adenokarcinómom žalúdka, boli z pívotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5-násobok ULN v spojení s hladinou alkalickej fosfatázy > 2,5-násobok ULN a hladinou bilirubínu > 1-násobok ULN. Pre týchto pacientov nie je možné odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poruchou funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

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

Poruchy oka

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

Ostatné

U mužov aj u žien sa majú aplikovať antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

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

Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Kongestívne zlyhávanie srdca

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

Leukémia

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

Starší pacienti

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

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

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 50 % etanolu (alkohol), t.j. až 0,395 g (0,5 ml) v 1 ml.

20 mg/1 ml:

Zodpovedá to 10 ml piva alebo alebo 4 ml vína v 1 ml injekčnej liekovke.

80 mg/4 ml:

Zodpovedá to 40 ml piva alebo alebo 17 ml vína v 4 ml injekčnej liekovke.

120 mg/6 ml:

Zodpovedá to 60 ml piva alebo alebo 25 ml vína v 6 ml injekčnej liekovke.

Je to škodlivé pre pacientov, ktorí sa liečia zo závislosti od alkoholu.

Je to dôležité zväziť u gravidných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových pacientov ako sú pacienti s poruchami pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liečiv.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť schopnosť pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

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). Je to napr. cyklosporín, ketokonazol a erytromycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si súbežná liečba pacientov týmito liečivami vyžaduje zvýšenú opatrnosť.

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií docetaxelu. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnej liečbe silným CYP3A4 inhibítorom (napr. ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientami súčasné podávanie docetaxelu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom vedie k významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Štúdie *in vivo* preukázali embryotoxický a fetotoxický účinok docetaxelu u králikov a potkanov a u potkanov taktiež zníženie plodnosti. Docetaxel, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá, môže mať škodlivé účinky na plod, keď sa podáva počas gravidity. Preto sa počas gravidity docetaxel nemá podávať, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu docetaxelom.

Ženám vo fertilnom veku liečeným docetaxelom sa má odporúčať, aby neotehotneli. Ak by k otehotneniu došlo, okamžite o tom majú informovať ošetrujúceho lekára

Dojčenie

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

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu pre všetky indikácie

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

- 1 312 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² a u 121 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v monoterapii v dávke 75 mg/m².
- 258 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1 276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 744 pacientov, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorým sa podával docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

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

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

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

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

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

U docetaxelu sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Taxespira 100 mg/m² v monoterapii

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		

Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhávanie srdca (v 0,5 %)
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechťov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %) Asténia (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie Nekardiálna bolesť na hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre Taxespiru 75 mg/m² v monoterapii

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 54,2 %); Anémia (G3/4: 10,8 %); Trombocytopénia (G4: 1,7 %)	Febrilná neutopénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitída (G3/4: 1,7 %); Vracanie (G3/4: 0,8 %); Diareja (G3/4: 1,7 %)	Obštipácia
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	
Laboratorne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Taxespiru 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		
Poruchy krvi a	Neutropénia (v 91,7 %)		

lymfatického systému	4. stupňa) Anémia (v 9,4 % G3/4) Febrilná neutropénia Trombocytopénia (v 0,8 % G4)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 0,4 % G3)	Periférna motorická neuropatia (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhávanie srdca Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechťov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %) Vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %) Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

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

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

systému	2,5 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 3,7 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhávanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Pyrexia (v 1,2 % G3/4)	Reakcie v mieste podania infúzie Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (2,1 %) Vzostup ALT G3/4 (1,3 %)	Vzostup AST G3/4 (0,5 %) Vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi G3/4 (0,3 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Taxespira 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Febrilná neutropénia (vrátane neutropénie spojennej s horúčkou a použitím antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia Bolesť hlavy Dysgeúzia	

	Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhávanie srdca
Poruchy ciev	Lymfoedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Faryngolaryngeálna bolesť Nazofaryngitída Dyspnoe Kašeľ Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka Vracanie Zápcha Stomatitída Dyspepsia Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Erytém Vyrážka Poruchy nechťov	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia Bolesť v končatinách Bolesť kostí Bolesť chrčba	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Periférny edém Pyrexia Únava Zapáľ slizníc Bolesť Ochorenie podobné chrípke Bolesť na hrudníku Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie telesnej hmotnosti	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Taxespira 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

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

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi časté: U pacientov, ktorým sa podávala kombinácia trastuzumab plus docetaxel sa zvýšila hematologická toxicita v porovnaní s docetaxelom v monoterapii (v 32 % neutropénia 3. – 4. stupňa oproti 22 %, podľa NCI-CTC kritérii). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97 % pacientov, u 76 % 4.

stupňa na základe najnižších hodnôt krvného obrazu. U pacientov liečených kombináciou trastuzumab plus docetaxel sa tiež zvýšil výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy (23 % oproti 17 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Taxespira 75 mg/m² v kombinácii s kapecitabínom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopénia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závrat Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Pyrexia (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles telesnej hmotnosti Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prostaty pre Taxespira 75 mg/m² v kombinácii s prednisonom alebo prednisolonom

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,3 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Anémia (v 4,9 % G3/4)	Trombocytopénia; (v 0,6 % G3/4) Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 0,6 % G3/4)

Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 1,2 % G3/4) Dysgeúzia (v 0 % G3/4)	Peripheral motor neuropathy (G3/4: 0%)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (v 0,3 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (v 0 % G3/4) Dyspnoe (v 0,6 % G3/4) Kašeľ (v 0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 2,4 % G3/4) Hnačka (v 1,2 % G3/4) Stomatitída/Faryngitída (v 0,9 % G3/4) Vracanie (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechťov (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (v 0,3 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia (v 0,3 % G3/4) Myalgia (v 0,3 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava (v 3,9 % G3/4) Retencia tekutín (závažná v 0,6 %)	

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe Taxespira 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	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: <0,1 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %); Somnolencia
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	Lymfoedém (G3/4: 0

	%)	%) Flebitída (G3/4: 0 %)	%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Diarea (G3/4: 3,4 %); Obstipácia (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: <3 %); 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 %)		
Reproductive system and breast disorders	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 telesnej hmotnosti (G3/4: 0 %); Pokles telesnej hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre Taxespira 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamídom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) 185

Poruchy nervového systému

V štúdií karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316) sa v priebehu sledovaného obdobia pretrvávajúce periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 10 pacientov spomedzi 84 pacientov s periférnou senzoricou neuropatiou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

V štúdií GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v ramene FAC vyvinulo kongestívne srdcové zlyhanie. Dilatačná kardiomyopatia spôsobila úmrtie u jedného pacienta v ramene TAC.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V štúdií TAX316 sa u 687 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 645 zo 736 pacientov v ramene FAC zaznamenala alopecie pretrvávajúca až do sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie.

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 96 mesiacov) sa pretrvávajúce alopecie pozorovalo u 29 pacientov (3,9 %) v ramene TAC a 16 pacientov (2,2 %) v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 alopecia pretrvávala až do sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) a pretrvávanie sa pozorovalo u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. Alopecia súvisiaca so skúšaným liekom sa vyvinula alebo zhoršila počas sledovaného obdobia u 42 pacientov (7,9 %) v ramene TAC a u 30 pacientov (5,8 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdií TAX316 sa pretrvávanie amenorey v priebehu sledovaného obdobia pozorovalo u 121 pacientov spomedzi 202 pacientov s amenoreou pri ukončení chemoterapie.

V štúdií GEICAM 9805 amenorea pretrvávala až do sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) a pretrvávanie sa pozorovalo u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdií TAX316 sa pretrvávanie periférneho edému pozorovalo u 19 pacientov zo 119 pacientov s periférnym edémom v ramene TAC a u 4 pacientov z 23 pacientov s periférnym edémom v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 sa pretrvávanie lymfedému pozorovalo u 4 z 5 pacientov v ramene TAC a u 1 z 2 pacientov v ramene FAC pri ukončení chemoterapie a neustúpilo v priebehu sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov). Asténia pretrvávala až do sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) a pretrvávanie sa pozorovalo u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdií TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 4 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov v ramene FAC. Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov v ramene FAC.

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

Neutropenické komplikácie

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

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

	S primárnou 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)

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

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA classes	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia Infekcia (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (v 20,9 % G3/4) Neutropénia (v 83,2 % G3/4) Trombocytopénia (v 8,8 % G3/4) Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (11,7% G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závrat (v 2,3 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia (v 0 % G3/4)
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu (v 0 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 1,0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (v 19,7 % G3/4) Nauzea (v 16 % G3/4) Stomatitída (v 23,7 % G3/4) Vracanie (v 14,3 % G3/4)	Zápcha (v 1,0 % G3/4) Gastrointestinálna bolesť (v 1,0 % G3/4) Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (v 0,7 % G3/4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4)	Svrživá vyrážka (v 0,7 % G3/4) Poruchy nechťov (v 0,7 % G3/4) Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4) Pyrexia (v 2,3 % G3/4) Retencia tekutín (závažná/život ohrozujúca: 1 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre Taxespira 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme hlavy a krku pre for Taxespira 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 6,3 % G3/4) Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,3 % G3/4) Anémia (v 9,2 % G3/4) Trombocytopénia (v 5,2 % G3/4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia Periférna senzorická neuropatia (v 0,6 % G3/4)	Závrat	
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu (v 1,7 % G3/4)	Arytmia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy ciev		Porucha ciev (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 0,6 % G3/4) Stomatitída (v 4,0 % G3/4) Hnačka (v 2,9 % G3/4) Vracanie (v 0,6 % G3/4)	Zápcha Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (v 0,6 % G3/4) Abdominálna bolesť Dyspepsia Gastrointestinálne krvácanie (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 10,9 % G3/4)	Svrživá vyrážka Suchá koža Exfoliácia kože (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (v 0,6 % G3/4)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 3,4 % G3/4) Pyrexia (v 0,6 % G3/4) Retencia tekutín Edém		

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	
----------------------------------	--	-----------------------------	--

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

Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,6 % G3/4)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 83,5 % G3/4) Anémia (v 12,4 % G3/4) Trombocytopénia (v 4,0 % G3/4) Febrilná neutropénia	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 12,0 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (v 0,4 % G3/4) Periférna senzorická neuropatia (v 1,2 % G3/4)	Závrat (v 2,0 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Poškodenie sluchu (v 1,2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 2,0 % G3/4)	Ischémia myokardu
Poruchy ciev			Porucha ciev
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 13,9 % G3/4) Stomatitída (v 20,7 % G3/4) Vracanie (v 8,4 % G3/4) Hnačka (v 6,8 % G3/4) Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (v 12,0 % G3/4) Zápcha (v 0,4 % G3/4)	Dyspepsia (v 0,8 % G3/4) Gastrointestinálna bolesť (v 1,2 % G3/4) Gastrointestinálne krvácanie (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4) Svrživá vyrážka	Suchá koža Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (v 0,4 % G3/4)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 4,0 % G3/4) Pyrexia (v 3,6 % G3/4) Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4)	Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	

	Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti		Zvýšenie telesnej hmotnosti

Výskyt po uvedení lieku na trh

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

V súvislosti s podaním docetaxelu sa vyskytli zriedkavé prípady konvulzie alebo prechodnej straty vedomia. Niekedy nastali tieto reakcie počas infúzie.

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Zriedkavo bol po rádioterapii zaznamenaný „recall“ fenomén.

Retencia tekutín nebola spojená s akútными prípadmi oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo bola zaznamenaná dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy imunitného systému:

Zaznamenalo sa niekoľko prípadov anafylaktického šoku, niekedy fatálnych.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

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

Poruchy metabolizmu a výživy:

Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, taxány, ATC kód: L01CD 02

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Taxespira v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

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

Koncová analýza sa vykonala s aktuálnym mediánom sledovania 96 mesiacov. V ramene TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní s ramenom FAC. Výskyt relapsov v priebehu 10 rokov sa znížil u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré boli liečené kombináciou FAC (39 % oproti 45 %) t.j. absolútne zníženie rizika o 6 % ($p = 0,0043$). Celkové prežívanie v priebehu 10 rokov bolo taktiež signifikantne vyššie v ramene TAC 151 v porovnaní s ramenom FAC (76 % oproti 69 %) t.j. absolútne zníženie rizika smrti o 7 % ($p = 0,002$). Keďže prínos zaznamenaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol pri DFS a OS štatisticky významný, pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami sa v koncovej analýze úplne nepreukázal.

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

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

Podskupina 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 naznačuje, že kombinácia TAC je v porovnaní s FAC spojená s dlhším prežívaním bez ochorenia a s celkovým prežívaním

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie Taxespira v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď TAXOTERE 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 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. TAXOTERE sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumorami po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkám, ktoré dostávali FAC.

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

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

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

Pri mediáne času sledovania 77 mesiacov bolo celkové prežívanie (OS) vyššie v ramene TAC so znížením rizika smrti o 24 % v porovnaní s ramenom FAC (hazard ratio = 0,76; 95 % IS (0,46-1,26); $p = 0,29$). Avšak celkové prežívanie nebolo signifikantne rozdielne medzi oboma skupinami.

Pri mediáne času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov mali pacientky liečené TAC 9 % zníženie rizika úmrtia v porovnaní s pacientkami liečenými FAC (hazard ratio = 0,91, 95 % IS (0,63-1,32)).

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v skupine 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	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
Veľkosť tumoru			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
Histologický stupeň			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47 – 1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

Taxespira v monoterapii

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

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

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

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

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

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

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

Taxespira v kombinácii s doxorubicínom

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

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

V tejto klinickej štúdii sa ukázalo, že v skupine AT sa v porovnaní so skupinou AC častejšie vyskytla závažná neutropénia (90 % oproti 68,6 %), febrilná neutropénia (33,3 % oproti 10 %), infekcia (8 % oproti 2,4 %), hnačka (7,5 % oproti 1,4 %), asténia (8,5 % oproti 2,4 %) a bolesť (2,8 % oproti 0 %). Na druhej strane, v skupine AC sa v porovnaní so skupinou AT častejšie vyskytla závažná anémia (15,8 % oproti 8,5 %) a navyše sa častejšie vyskytla závažná kardiotoxická kongestívne zlyhávanie srdca (3,8 % oproti 2,8 %), pokles absolútnej LVEF (left ventricular ejection fraction, ejekčná frakcia ľavej srdcovej komory) ≥ 20 % (13,1 % oproti 6,1 %), pokles absolútnej LVEF ≥ 30 % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v skupine AT (kongestívne zlyhanie srdca) a u 4 pacientok v skupine AC (1 na septický šok a 3 na kongestívne zlyhanie srdca). Kvalita života v oboch režimoch bola podľa dotazníka EORTC porovnateľná a stabilná počas liečby aj po nej.

Taxespira v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pivotnej štúdii bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, 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 plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Pomer odpovedí (95 % IS)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Medián trvania odpovede (mesiace) (95 % IS)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

²Odhadovaný medián prežívania

Taxespira v kombinácii s kapecitabínom

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s rádioterapiou alebo bez nej

V štúdii fázy III bol u pacientov po predchádzajúcej liečbe čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňom) a celkové prežívanie signifikantne dlhšie pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %).

U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² sa v porovnaní s BSC použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

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

Taxespira v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

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

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ):			
Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97.2 % IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie (%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4 % [95 % IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2 % [95 % IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]

Celkový pomer odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]
-----------------------------	------	------	---

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

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

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

Karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej štúdii fázy III sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty refraktérnym na hormonálnu liečbu. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS $\geq$ 60 bolo randomizovaných do nasledujúcich liečebných skupín:

- docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne v 10 cykloch.
- docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov, po čom nasledovalo 5 cyklov v 6-týždňovom intervale
- mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne v 10 cykloch.

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

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

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

[†] Stratifikovaný log-rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

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

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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m² v 1. deň) 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 1.deň) a 5-fluóruracilom (1 000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 52,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

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

*Nestratifikovaný log-rank test

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

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

Vo všeobecnosti, zlepšenie kvality života (quality of life, QoL) a klinický prospech zhodne poukazovali na zlepšenie v prospech skupiny TCF. Pacienti liečení TCF mali o 5 % dlhší čas do definitívneho zhoršenia celkového zdravotného stavu podľa hodnotenia dotazníka QLQ-C30 (p = 0,0121) a dlhší čas do definitívneho zhoršenia výkonnostného stavu podľa Karnofského (p = 0,0088) v porovnaní s pacientmi liečenými CF.

Karcinóm hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX323)

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO bol 0 alebo 1, liečených buď docetaxelom v dávke 75 mg/m², po ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m² a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní (TPF) alebo cisplatinou v dávke 100 mg/m², po ktorej nasledoval 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m² (PF) denne počas 5 dní. Tieto režimy sa podávali 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 intervale minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc. Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy – 2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy) alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5.deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdií, prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS), bol štatisticky významne dlhší (p = 0,0042) v skupine TPF (medián PFS: 11,4 mesiacov) v porovnaní so skupinou PF (medián PFS: 8,3 mesiacov) = , pričom medián celkového sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania (overall survival, OS) bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech skupiny TPF (medián OS: 18,6 mesiacov) v porovnaní so skupinou PF (medián OS: 14,5 mesiacov), pričom redukcia rizika mortality bola 28 %, p = 0,0128. Výsledky účinností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

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

Hazard ratio	0,72
(95 % IS)	(0,52-0,99)
**p-hodnota	0,0457

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

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

**Log-rank test

***Chi-kvadrát test

Parametre kvality života

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

Parametre klinického prínosu

Špecifická škála výkonnostného stavu pre hlavu a krk (performance status scale for head and neck, PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálneho stavu stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní so skupinou PF. Medián času do prvého zhoršenia výkonnostného stavu podľa WHO bol štatisticky významnejšie dlhší v skupine TPF v porovnaní so skupinou PF. Zlepšenie skóre intenzity bolesti počas terapie v oboch skupinách poukazuje na adekvátnu liečbu bolesti.

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX324)

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej klinickej štúdii fázy III (TAX324). V tejto štúdii bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN s výkonnostným stavom podľa WHO bol 0 alebo 1 randomizovaných do jedného alebo do dvoch skupín. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neoperovateľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovať orgán. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania a úspech zachovania orgánu nebol formálne hodnotený. Pacientom v skupine s docetaxelom sa podávala intravenózna infúzia 75 mg/m² docetaxelu (T) v 1. deň, po ktorej nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² podávaná vo forme 30-minútovej až 3-hodinovej intravenózne infúzie a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1 000 mg/m²/deň 1. do 4. dňa. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetkým pacientom bez progresívneho ochorenia sa podľa protokolu (TPF/CRT) podávala chemorádioterapia (CRT). Pacientom v komparatívnej skupine sa podávala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² vo forme 30-minútovej až 3-hodinovej intravenózne infúzie v 1. deň a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 1 000 mg/m²/deň od 1. do 5. dňa. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetkým pacientom bez progresívneho ochorenia sa podľa protokolu (PF/CRT) podávala CRT.

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme jednohodinovej intravenózne infúzie v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa podala pomocou vysokovoltážneho zariadenia použitím jednej frakcionácie denne (2 Gy denne, 5 dní týždenne počas 7 týždňov, pri celkovej dávke 70 – 72 Gy). Operáciu primárneho miesta ochorenia a/alebo krku možno zvážiť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdii, celkové prežívanie (OS, overall survival), bol významne dlhší (log-rank test, $p = 0,0058$) v režime s docetaxelom (medián OS: 70,6 mesiacov) v porovnaní s PT (medián OS: 30,1 mesiacov), pričom redukcia rizika mortality v porovnaní s PF bola 30 % (HR = 0,70; 95 % IS = 0,54 – 0,90) s celkovým mediánom sledovania 41,9 mesiacov. Sekundárny koncový ukazovateľ, PFS, preukázal 29 % redukciu rizika progresie alebo smrti a 22-mesačné zlepšenie mediánu PFS (35,5 mesiacov pre TPF a 13,1 pre PF). To bolo tiež štatisticky významné pri HR 0,71; 95 % IS 0,56 – 0,90; log-rank test $p = 0,004$. Výsledky účinnosti sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

*neupravený log-rank test

**neupravený log-rank test, neupravený pre viaczasobné porovnania

***Chi-kvadrát test, neupravený pre viaczasobné porovnania

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jedn 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/m² a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

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

Porucha funkcie pečene

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o ľahkej alebo stredne ťažkej poruche funkcie pečene (ALT, AST $\geq$ 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou $\geq$ 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

Retencia tekutín

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

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

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

Kapecitabín

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluóruracil

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

Prednizón a dexametazón

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

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

Ukázalo sa, že docetaxel je mutagénny v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však

neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

Nežiaduce účinky na testes zistené v štúdiách toxicity u hlodavcov naznačujú, že docetaxel môže zhoršiť samčiu plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 80
Etanol (bezvodý)
Monohydrát kyseliny citrónovej

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
24 mesiacov

Po otvorení injekčnej liekovky

Každá liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Po pridaní do infúzneho vaku

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

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

Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztokom glukózy v non-PVC vakoch alebo s 5 % infúznym roztokom glukózy v sklenených fľašiach bola dokázaná až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C a 6 hodín, keď bol uchovávaný pri teplote do 25 °C.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania nariadeného lieku, pozri časť 6.3.

6.4 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla (typ I) s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastickým vyklápacím viečkom.

20 mg/1 ml obsahuje 1 ml koncentráту.

80 mg/4 ml obsahuje 4 ml koncentrátu.

120 mg/6 ml obsahuje 6 ml koncentrátu.

Veľkosť balenia:

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.5 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Príprava pre intravenózne podanie

Preparation of the infusion solution

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

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

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (Taxespira 120 mg/6 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

Taxespira infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku

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

Ak sú injekčné liekovky uložené v chladničke, pred použitím Taxespira infúzny koncentrát nechajte požadované množstvo liekoviek stáť 5 minút pri teplote do 25 °C.

Môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku Taxespira na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta. Asepticky odoberte požadované množstvo Docetaxelu Hospira UK Limited infúzneho koncentráту s použitím kalibrovannej striekačky s upevnenou ihlou 21G.

V injekčnej liekovke Docetaxelu Hospira UK Limited 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml and 120 mg/6 ml je obsah docetaxelu 20 mg/ml.

Požadovaný objem Docetaxelu Hospira UK Limited infúzneho koncentráту musí byť aplikovaný jednou injekciou (jeden vpich) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej buď 5 %-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného roztoku na infúziu.

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

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

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

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa infúzny roztok docetaxelu musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
United Kingdom

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28 August 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZDPOVEDNÍ ZA UVOLENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Spojené kráľovstvo

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Taxespira 20 mg/1 ml infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Každý 1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (vo forme trihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, etanol (bezvodý), monohydrát kyseliny citrónovej

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml injekčná liekovka x 1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Taxespira 80 mg/4 ml infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Každý 1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (vo forme trihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, etanol (bezvodý), monohydrát kyseliny citrónovej

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml injekčná liekovka x 1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Taxespira 120 mg/6 ml infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Každý 1 ml of koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (vo forme trihydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, etanol (bezvodý), monohydrát kyseliny citrónovej

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml injekčná liekovka x 1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je 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 BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Taxespira 20 mg/1 ml infúzny koncentrát
docetaxel
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

20 mg/1 ml

(20 mg/ml)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Taxespira 80 mg/4 ml infúzny koncentrát
docetaxel
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Taxespira 120 mg/6 ml infúzny koncentrát
docetaxel
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Taxespira 20 mg/1 ml infúzny koncentrát
Taxespira 80 mg/4 ml infúzny koncentrát
Taxespira 120 mg/6 ml infúzny koncentrát

docetaxel

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je Taxespira a na čo sa používa

Názov lieku je Taxespira. Jeho bežne používaný názov je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu. Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

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

- Skorej rakoviny prsníka s postihnutými lymfatickými uzlinami alebo bez; Taxespira sa používa v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Pokročilej rakoviny prsníka; Taxespira sa používa buď samotný alebo v kombinácii s doxorubicínom, kapecitabínom alebo trastuzumabom.
- Špeciálnych foriem rakoviny pľúc (nemalobunková rakovina pľúc); Taxespira sa používa buď samotný alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Rakoviny prostaty; Taxespira sa používa v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Rakoviny žalúdka; ak sa rakovina rozširuje, Taxespira sa používa v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Rakoviny hlavy a krku; Taxespira sa používa v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Hospira UK Limited

Nepoužívajte Taxespira

- ak ste alergický na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte znížený počet bielych krviniek
- ak máte závažné ochorenie pečene.

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

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

Iné lieky a Taxespira

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že Taxespira alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

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

Počas liečby s Docetaxelom Hospira UK Limited nesmiete dojčiť.

Ak ste muž a liečite sa Docetaxelom Hospira, odporúča sa, aby ste nespłodili potomka počas liečby a do 6 mesiacov po liečbe a odporučí sa vám, aby ste si zistili informácie ohľadom konzervácie spermií, pretože existuje možnosť nevratnej neplodnosti spôsobenej liečbou docetaxelom.

Docetaxel sa môže meniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Taxespira obsahuje alkohol

Tento liek obsahuje 50 % etanolu (alkohol), t.j. 0,395 g (0,5 ml) v ml, čo zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína v 1 ml injekčnej liekovke, 40 ml piva alebo 17 ml vína v 4 ml injekčnej liekovke alebo 60 ml piva alebo 25 ml vína v 6 ml injekčnej liekovke.

Je to škodlivé pre pacientov, ktorí sa liečia zo závislosti od alkoholu

Je to dôležité zvážiť u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových pacientov, ako sú pacienti s poruchami pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liečiv.

Množstvo alkoholu v lieku môže oslabiť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Taxespira

Taxespira vám bude podávať kvalifikovaný onkológ.

Zvyčajná dávka

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

Spôsob a cesta podania

Taxespira vám podajú infúziou do žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

Frekvencia podávania

Zvyčajne dostanete dávku jeden raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na Taxespira vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolesť v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit pichania špendlíkmi a ihlami, horúčku a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

Závažnosť nežiaducich účinkov pri Docetaxele Hospira UK Limited sa môže zvýšiť, keď sa Taxespira podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Alergické reakcie počas infúzie v nemocnici (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

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

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

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek
- horúčka. Ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite sa musíte skontaktovať so svojim lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)

- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok telesnej hmotnosti.

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

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

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

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie
- flebitída (zápal žíl) alebo potenie zápal hrubého čreva, tenkého čreva; perforácia čreva (prederavenie)
- krvné zrazeniny.

Neznáme (častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre

používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Taxespira

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Taxespira obsahuje

- Liečivo je docetaxel (vo forme trihydrátu). Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu (vo forme trihydrátu).

20 mg/1 ml

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

80 mg/4 ml

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

120 mg/6 ml

Jedna injekčná liekovka s obsahom 6 ml koncentráту obsahuje 120 mg docetaxelu.

- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, etanol (bezvodý) a monohydrát kyseliny citrónovej.

Ako vyzerá Taxespira a obsah balenia

Taxespira infúzny koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok dodávaný v sklenených injekčných liekovkách.

Injekčné liekovky s obsahom 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml a 120 mg/6 ml sú dostupné v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ Spojené kráľovstvo

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

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV /

MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios S.L.
Tel: + 34 914847100

FR

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

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

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXELU HOSPIRA UK LIMITED 20 mg/1 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

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

Odporúčania na bezpečnú manipuláciu

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

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

Príprava na intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

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

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

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (Taxespira 120 mg/6 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

Taxespira infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

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

V injekčnej liekovke Docetaxelu Hospira UK Limited 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml and 120 mg/6 ml je obsah docetaxelu 20 mg/ml.

- Aplikujte požadovanú dávku (v mg) jednou injekciou (jeden vpich) do 250 ml non-PVC infúzneho vaku obsahujúceho buď 5 %-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného roztoku na infúziu alebo do 5 %-ného roztoku glukózy v sklenenej fľaši. Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho roztoku tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.
Ak je docetaxel infúzny roztok pridaný do infúzneho vaku uchovávaný pri teplote do 25 °C podľa odporúčania, je stabilný po dobu 6 hodín. Musí sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednohodinovej infúzie intravenóznym podaním).
Okrem toho, fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčania bola preukázaná v non-PVC vakoch alebo sklenených fľašiach až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 °C až 8 °C a 6 hodín, keď bol uchovávaný pri teplote do 25 °C. Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa infúzny roztok má pred použitím

musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie