

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.

Jedna 1 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg docetaxelu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s infúznym koncentrátom obsahuje 0,5 ml bezvodého etanolu (395 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

#### Karcinóm prostaty

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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho, alebo s prednizolónom alebo bez neho, je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

#### Adenokarcinóm žalúdka

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

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

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

#### Dávkovanie

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

Odporúčaná premedikácia pre metastatický kastračne 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).

Odporúčaná premedikácia pre hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné užitie prednizónu alebo prednizolónu, je dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

Docetaxel sa podáva vo forme 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/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky počas liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnej klinickej štúdií sa iniciálna infúzia docetaxelu podala v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali ihneď ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinóm prostaty

##### *Metastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty*

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

##### *Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

#### Adenokarcinóm žalúdka

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

#### Karcinóm hlavy a krku

Pacientom sa musí podať premedikácia antiemetikami a dostatočná hydratácia (pred a po podaní cisplatiny). 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 (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)  
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neresekovateľným, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

### Úprava dávky počas liečby

#### Všeobecne

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

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> dlhšie ako jeden týždeň alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup>, a/alebo zo 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m<sup>2</sup>, musí sa liečba prerušiť.

#### Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Má sa zvážiť primárna profylaxia 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### V kombinácii s cisplatinou

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

#### V kombinácii s kapecitabínom

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

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

#### V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na  $> 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na  $> 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu (pozri časť 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka stupeň 3	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Hnačka stupeň 4	Prvá epizóda: znížte dávky docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: prerušte liečbu.

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

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť DOCETAXEL KABI pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Podávanie DOCETAXEL KABI v pediatickej populácii sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

##### Staršie osoby

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

##### Spôsob podávania

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

#### **4.3 Kontraindikácie**

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>.

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

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

##### Hematológia

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

Pri ťažkej neutropénii ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> počas siedmich alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF sa majú dôsledne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

##### Gastrointestinálne reakcie

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

##### Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak 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. Pacienti, ktorí v minulosti prekonalí reakciu z precitlivosti na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku reakcie z precitlivosti na docetaxel vrátane závažnejšej reakcie z precitlivosti. Títo pacienti musia byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

### Kožné reakcie

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

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažnej kožnej manifestácie a majú byť starostlivo monitorovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa zväziť ukončenie liečby docetaxelom.

### Retencia tekutín

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

### Poruchy dýchacej sústavy

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

Ak sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, okamžite vyšetrení a príslušne liečení. 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 zväziť.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m<sup>2</sup>, ktorí majú hladiny sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN v spojení s hladinami alkalickej fosfatázy vyššími ako 2,5-násobok ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov akými sú toxické úmrtie, vrátane sepsy a gastrointestinálneho krvácania, ktoré môžu byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu a hodnoty PT sa majú stanoviť pred začatím terapie a pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

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

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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



## Nervový systém

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

## Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom sa pozorovalo zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa má počas liečby ďalej monitorovať (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/ alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane ventrikulárnej tachykardie (niekedy fatálna) (pozri časť 4.8).

Odporúča sa základné vyšetrenie srdca.

## Poruchy oka

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

## Druhé primárne malignity

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

## Syndróm lýzy tumoru

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

## Ostatné

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

Súbežnému použitiu docetaxelu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycín a vorikonazol) sa má predísť (pozri časť 4.5).

## Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

### Komplikovaná neutropénia

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

### Gastrointestinálne reakcie

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

### Kongestívne zlyhanie srdca (CHF)

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

### Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

### Staršie osoby

#### Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

#### Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z 333 pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne v štúdiu karcinómu prostaty (TAX 237) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtách  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

#### Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

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

#### Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z 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 osôb v porovnaní s mladšími pacientmi. 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 pacientmi. Staršie osoby liečené TCF sa majú dôsledne monitorovať.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 395 mg alkoholu (etanolu) v každom 1 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pre osoby závislé od alkoholu.

Treba vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek podáva zvyčajne pomaly počas 1 hodiny, môžu sa účinky alkoholu znížiť.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nepriaznivé účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nezrelou metabolickou kapacitou.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa v dôsledku zníženého metabolizmu môže zvýšiť výskyt docetaxelom vyvolaných nežiaducich reakcií. Ak nie je možné predísť súbežnému použitiu so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycín a vorikonazol), je počas liečby so silným inhibítorom CYP3A4 opodstatnené starostlivé klinické sledovanie a môže byť vhodné upraviť dávku docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientmi viedlo súbežné podávanie docetaxelu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, k významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a prednizón je známy indukciou CYP3A4. Nepozoroval sa žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov. Docetaxel môže mať škodlivé účinky na plod, keď je podávaný počas gravidity, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá. Preto sa počas gravidity docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

### Dojčenie

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

### Fertilita

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

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX327), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1 276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (stupeň 3 = G3; stupeň 3-4 = G3/4; stupeň 4 = G4) a termínov COSTART a MedDRA. Frekvencie výskytu sa definujú ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

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

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

#### Poruchy imunitného systému

Hypersenzitívne reakcie sa vo všeobecnosti vyskytli v priebehu niekoľkých minút po začatí podávania infúzie docetaxelu a zvyčajne boli mierne až stredne závažné. Najčastejšie hlásenými príznakmi boli: začervenanie, svrbíaca alebo nesvrbiaca vyrážka, tlak na hrudníku, bolesť chrbta, dyspnoe a horúčka alebo zimnica. Závažné reakcie sa prejavovali hypotenziou a/alebo bronchospazmom alebo generalizovanou vyrážkou/erytémom (pozri časť 4.4).

#### Poruchy nervového systému

Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne závažné neurosenzorické znaky sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické udalosti sa prejavujú najmä 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, najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne a pozostávali z hyperpigmentácie, zápalu, sčervenania alebo vysušenia kože, flebitídy alebo extravazácie a opuchu žily.

Retencia tekutín zahŕňa periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa zvyčajne objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechtov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %) Asténia (závažná v 11,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie Nekardiálna bolesť na hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

*Poruchy nervového systému*

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

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Medián kumulatívnej dávky do ukončenia liečby bol vyšší ako 1 000 mg/m<sup>2</sup> a medián času do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (rozmedzie 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (medián kumulatívnej dávky: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 54,2 % G4) Anémia (v 10,8 % G3/4) Trombocytopenia (v 1,7 % G4)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu	Anorexia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
a výživy		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 0,8 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 2,5 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 3,3 % G3/4) Stomatitída (v 1,7 % G3/4) Vracanie (v 0,8 % G3/4) Hnačka (v 1,7 % G3/4)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 0,8 % G3/4)	Poruchy nechťov (závažné v 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 12,4 %) Retencia tekutín (závažná v 0,8 %) Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 91,7 % G4) Anémia (v 9,4 % G3/4) Febrilná neutropénia Trombocytopenia (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)	



<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzeza (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %) Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 5,7 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 51,5 % G4) Anémia (v 6,9 % G3/4) Trombocytopenia (v 0,5 % G4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 2,5 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 3,7 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzeza (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Horúčka (v 1,2 % G3/4)	Reakcia v mieste podania infúzie Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (2,1 %) Vzostup ALT G3/4 (1,3 %)	Vzostup AST G3/4 (0,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (0,3 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Febrilná neutropénia (vrátane neutropénie spojenej s horúčkou a použitím antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia Bolesť hlavy Dysgeúzia Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia, konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Faryngolaryngeálna bolesť Nazofaryngitída Dyspnoe Kašeľ Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka Zvracanie Zápcha Stomatitída Dyspepsia Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Erytém Vyrážka Poruchy nechtov	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia Bolesť v končatinách Bolesť kostí Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Periférny edém Horúčka Únava Zápal slizníc Bolesť Ochorenie podobné chrípke Bolesť na hrudníku Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hmotnosti	

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

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Symptomatické zlyhanie srdca sa hlásilo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii. 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 kritérií). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> spôsobuje neutropéniu u 97 % pacientov, u 76 % stupňa 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s kapecitabínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopenia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závraty Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm ruka-noha (v 24 % G3/4) Alopécia (v 6 % G3/4) Poruchy nechtov (v 2 % G3/4)	Dermatitída Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4) Zmena farby nechtov Onycholýza (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Horúčka (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie hmotnosti

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri metastatickom kastrochne rezistentnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,3 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Anémia (v 4,9 % G3/4)	Trombocytopenia; (v 0,6 % G3/4) Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 0,6 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 1,2 % G3/4) Dysgeúzia (v 0 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (v 0,3 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (v 0 % G3/4) Dyspnoe (v 0,6 % G3/4) Kašeľ (v 0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 2,4 % G3/4) Hnačka (v 1,2 % G3/4) Stomatitída/Faryngitída (v 0,9 % G3/4) Vracanie (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (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 zoznam nežiaducich reakcií pri vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 12 % G3-4) Anémia Febrilná neutropénia (v 15 % G3-4)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1 % G3-4)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (v 1 % G3-4)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia (v 1 % G3)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 2 % ≥ G3) <sup>a</sup> Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (v 0 % G3)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (v 1 % G3) Kašeľ (v 0 % G3) Infekcie horných dýchacích ciest (v 1 % G3)	Faryngitída (v 0 % G3)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (v 3 % G3) Stomatitída (v 0 % G3) Zápcha (v 0 % G3) Nevoľnosť (v 1 % G3) Dyspepsia Abdominálna bolesť (v 0 % G3) Flatulencia	Vracanie (v 1 % G3)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 3 % G3) <sup>a</sup> Zmeny na nechtoch (v 1 % G3)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 2 % G3-4) Príznaky podobné chrípke (v 0 % G3) Asténia (v 0 % G3) Retencia tekutín	Horúčka (v 1 % G3) Orálna kandidóza Hypokalcémia (v 0 % G3) Hypofosfatémia (v 1 % G3-4) Hypokaliémia (v 0 % G3)

<sup>a</sup> zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 2,4 % G3/4) Neutropenická infekcia (v 2,6 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (v 3 % G3/4) Neutropénia (v 59,2 % G3/4)		

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

*Poruchy nervového systému*

V štúdiu TAX316 sa periférna senzoričná neuropatia začala počas liečby a pretrvávala v období sledovania u 84 pacientov (11,3%) v skupine TAC a 15 pacientov (2%) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 8 rokov) bola pozorovaná periférna senzoričná neuropatia u 10 pacientov (1,3%) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,3%) v skupine FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzoričná neuropatia, ktorá sa začala počas liečby, pretrvávala v sledovanom období u 10 pacientov (1,9%) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8%) v skupine FAC. Po ukončení obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná periférna senzoričná neuropatia u 3 pacientov (0,6%) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2%) v skupine FAC.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v skupine FAC vyvinulo kongestívne zlyhanie srdca. Na konci obdobia sledovania (skutočný medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiadni pacienti nemali CHF v skupine TAC a 1 pacient v skupine TAC zomrel z dôvodu dilatovanej kardiomyopatie a pozorovalo sa pokračovanie CHF u 1 pacienta (0,2%) v ramene FAC.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

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

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

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

V TAX316 sa začala amenorea počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, bola hlásená u 202 zo 744 pacientov TAC (27,2%) a 125 z 736 pacientov v skupine FAC (17,0%). U 121 zo 744 pacientov v skupine TAC (16,3%) a 86 pacientov v skupine FAC (11,7%) sa pozorovala amenorea na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov).

V štúdiu GEICAM 9805, amenorea, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovalo jej pokračovanie u 18 pacientov (3,4%) v skupine TAC a 5



pacientov (1,0%) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná amenorea u 7 pacientov (1,3%) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8%) v skupine FAC.

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

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa začal počas liečby a pokračoval v sledovanom období po ukončení chemoterapie 119 z 744 pacientov v skupine TAC (16,0%) a 23 z 736 pacientov v skupine FAC (3,1%). Na konci sledovaného obdobia (skutočný medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v skupine TAC (2,6%) a 4 pacientov v skupine FAC (0,5%). V štúdiu TAX316 lymfedém, ktorý sa začal počas liečby a pretrvával do obdobia sledovania po skončení chemoterapie, bolo hlásených u 11 zo 744 pacientov TAC (1,5%) a 1 z 736 pacientov v skupine FAC (0,1%). Na konci sledovaného obdobia (skutočná mediánová doba sledovania 8 rokov) sa pozoroval lymfedém u 6 pacientov v skupine TAC (0,8%) a 1 pacienta v skupine FAC (0,1%). V štúdiu TAX316 sa vyskytla asténia, ktorá sa začala počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, u 236 zo 744 pacientov v skupine TAC (31,7%) a 180 z 736 pacientov v skupine FAC (24,5%). Na konci obdobia sledovania (skutočný medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovala asténia u 29 pacientov v skupine TAC (3,9%) a 16 pacientov v skupine FAC (2,2%).

V štúdiu GEICAM 9805 periférny edém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 4 pacientov (0,8%) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4%) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient (0%) v skupine TAC nemal periférny edém a pozorovalo sa, že pokračuje u 1 pacienta (0,2%) v skupine FAC. Lymfedém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 5 pacientov (0,9%) v skupine TAC a 2 pacientov (0,4%) v skupine FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo, že lymfedém pokračuje u 4 pacientov (0,8%) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2%) v skupine FAC. Asténia, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovala u 12 pacientov (2,3%) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8%) v skupine FAC. Po ukončení sledovaného obdobia sa pozorovala asténia u 2 pacientov (0,4%) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4%) v skupine FAC.

#### *Akútna leukémia/Myelodysplastický syndróm*

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

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu GEICAM 9805 sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2 %) pacientov v skupine TAC. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov v skupine 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 skupine TAC – GEICAM štúdie.

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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) Trombocytopenia (v 8,8 % G3/4) Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závraty (v 2,3 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (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)	Svrbivá vyrážka (v 0,7 % G3/4) Poruchy nechtov (v 0,7 % G3/4) Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4) Horúčka (v 2,3 % G3/4) Retencia tekutín (závažná/život ohrozujúca: 1 %)	

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme hlavy a krku pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 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		Hypersenzitívnosť (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia Periférna senzorická neuropatia (v 0,6 % G3/4)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu (v 1,7 % G3/4)	Arytmia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy ciev		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		Myalgia (v 0,6 % G3/4)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 3,4 % G3/4) Horúčka (v 0,6 % G3/4) Retencia tekutín Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,6 % G3/4)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 83,5 % G3/4) Anémia (v 12,4 % G3/4) Trombocytopénia (v 4,0 % G3/4) 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)	Závraty (v 1,2 % 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	Nauzea (v 13,9 %	Dyspepsia (v 0,8 %	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
gastrointestinálneho traktu	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	G3/4) Abdominálna 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) Horúčka (v 3,6 % G3/4) Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4) Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti		Zvýšenie hmotnosti

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

#### *Poruchy imunitného systému*

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

V prípade docetaxelu boli hlásené reakcie z precitlivenosti (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonali reakcie z precitlivenosti na paklitaxel.

#### *Poruchy nervového systému*

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

#### *Poruchy oka*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky vyskytli počas podávania infúzie a v spojení s hypersenzitívnymi

reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení podávania infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu, ktorá má za následok nadmerné slzenie. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/ alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane komorovej tachykardie (frekvencia neznáma), niekedy smrteľná.

#### *Poruchy ciev*

Zriedkavo sa zaznamenali venózne trombembolické príhody.

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

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

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

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

#### *Poruchy pečene a žľových ciest*

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

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Hlásili sa prípady trvalej alopecie (frekvencia nie je známa).

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

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

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

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

V mieste predchádzajúcej extravazácie bola pozorovaná reakcia vyvolaná v mieste vpichu injekcie (recidíva kožnej reakcie v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní docetaxelu na inom mieste) (frekvencia neznáma). Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Boli hlásené prípady nerovnováhy elektrolytov. Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou. Bola pozorovaná hypokaliémia,

hypomagneziémia a hypokalciémia, zvyčajne v spojení s gastrointestinálnymi poruchami a najmä s hnačkou. Bol hlásený syndróm lýzy tumoru, potenciálne fatálny (frekvencia výskytu neznáma).

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

#### Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa 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 (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo p-glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Karcinóm prsníka

*DOCETAXEL KABI* v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS  $\geq 80\%$ , vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina FAC). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, 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). Pacientkam v skupine TAC sa profylakticky podávali antibiotiká – ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu alebo iná ekvivalentná terapia. V oboch skupinách sa pacientkam s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi podával po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne počas obdobia až do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia sa predpísala podľa smerníc príslušných inštitúcií a podala sa 69 % pacientok, 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 prípad DFS 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 skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní o skupinou 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 skupine TAC v porovnaní so skupinou 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 pacientov	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
<b>Počet pozitívnych uzlín</b>							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1 - 3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,112	0,2746

\*hazard ratio menšie ako 1 naznačuje, že 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 DOCETAXEL KABI v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka



s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1 060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď DOCETAXEL KABI v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientok v skupine TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v skupine FAC), ako adjuvantnú liečbu operovateľného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru > 2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek < 35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. DOCETAXEL KABI sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v skupine TAC po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch skupinách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkam, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkam, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po viac ako 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 prípad DFS alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS).

Po mediáne času sledovania 77 mesiacov sa v skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní so skupinou FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré 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 (0,65-1,08), p = 0,1646). Údaje DFS neboli štatisticky významné, ale stále pozitívne smerujúce v prospech TAC.

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

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

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

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

Podskupina pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95 % IS
<b>Celkovo</b>	539	0,68	0,49 – 0,93
<b>Veková kategória 1</b>			
< 50 rokov	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 rokov	279	0,67	0,43 – 1,05
<b>Veková kategória 2</b>			
< 35 rokov	42	0,31	0,11 – 0,89

≥ 35 rokov	497	0,73	0,52 – 1,01
<b>Stav hormonálnych receptorov</b>			
Negatívny	195	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47 – 1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v monoterapii*

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.

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

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týždňov a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %, p < 0,0001), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňov p = 0,0004) a predĺžilo sa celkové prežívanie (11 mesiacov oproti 9 mesiacov, p = 0,01).

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

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom*

V jednej veľkej štúdií fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). V oboch režimoch sa lieky podávali v 1. deň každé 3 týždne.

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

V tejto klinickej štúdií sa ukázalo, že v skupine AT sa v porovnaní so skupinou AC častejšie vyskytla závažná neutropénia (90 % oproti 68,6 %), febrilná neutropénia (33,3 % oproti 10 %), infekcia (8 % oproti 2,4 %), hnačka (7,5 % oproti 1,4 %), asténia (8,5 % oproti 2,4 %) a bolesť (2,8 % oproti 0 %). Na druhej strane, v skupine AC sa v porovnaní so skupinou AT častejšie vyskytla závažná anémia (15,8 % oproti 8,5 %) a navyše sa častejšie vyskytla závažná kardiotoxicita: kongestívne zlyhávanie srdca (3,8 % oproti 2,8 %), pokles absolútnej LVEF (left ventricular ejection fraction, ejekčná frakcia ľavej srdcovej komory) o ≥ 20 % (13,1 % oproti 6,1 %), pokles absolútnej LVEF o ≥ 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.

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s trastuzumabom*

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pivotnej štúdií bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tejto štúdií 87 %

pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>2</sup>Odhadovaný medián prežívania

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. v tejto štúdii bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jedn hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m<sup>2</sup> v jedn hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v skupine s kombináciou docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Medián prežívania bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel objektívnych odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok skúšajúceho) 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 dní (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/m<sup>2</sup> v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> sa v porovnaní s BSC použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

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

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

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % alebo viac, bez predchádzajúcej chemoterapie,

ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> počas 30 – 60 minút každé tri týždne, na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml/min) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne.

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, mediáne času do progresie, pomere odpovedí pre dve skupiny štúdie (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie:

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>Štatistická analýza</b>
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ):			
Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97.2 % IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie (%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4 % [95 % IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2 % [95 % IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]
Celkový pomer odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]

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

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

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

### Karcinóm prostaty

#### Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

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

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

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v 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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	-
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IS	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	-
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IS	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	-
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IS	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	-

†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.

#### Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

##### *Štúdia STAMPEDE*

V randomizovanej multicentrickej viacstupňovej štúdii s viacerými liečebnými skupinami (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1 776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných skupín:

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

Režim s docetaxelom bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty bol medián celkového prežívania významne dlhší v skupine liečenej docetaxelom ako v skupine so štandardnou liečbou samotnou, medián celkového

prežívania bol o 19 mesiacov dlhší pri pridaní docetaxelu k štandardnej liečbe (HR = 0,76, 95 % IS = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>b</sup> Prežívanie bez zlyhania: čas od randomizácie do prvého zaznamenania aspoň jedného: biologické zlyhanie (definované ako zvýšenie PSA o 50 % nad 24-týždňovým nadir a nad 4 ng/ml a potvrdené retestom alebo liečbou); progresia lokálne, v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach, udalosti spojené so skeletom; alebo smrť kvôli karcinómu prostaty.

### Štúdia CHAARTED

V randomizovanej multicentrickej štúdii (CHAARTED) fázy III sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného na začiatku androgénnej deprivácie terapie (ADT) u pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 790 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do 2 liečebných skupín.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel +ADT	ADT samotná
Počet pacientov	397	393
Medián celkového prežívania (mesiace)		
Všetci pacienti	57,6	44,0
95 % IS	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,47-0,80)	--
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	--
Prežívanie bez progresie		
Medián (mesiace)	19,8	11,6
95 % IS	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravené hazard ratio	0,60	--
95 % IS	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P < 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 6 mesiacoch – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 12 mesiacoch – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,2	11,7
95 % IS	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,51-0,72)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do klinickej progresie <sup>c</sup>		
Medián (mesiace)	33,0	19,8
95 % IS	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,50-0,75)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

\* p-hodnota na deskriptívny účel

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

<sup>b</sup> Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty = čas od randomizácie do progresie PSA alebo klinickej progresie (t.j. nárast symptomatických kostných metastáz, progresia podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) alebo klinického zhoršenia kvôli karcinómu podľa názoru skúšajúceho), podľa toho, čo nastane skôr.

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

### Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)



(750 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) a 5-fluóruuracilom (1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP ( $p = 0,0004$ ) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie ( $p = 0,0201$ ) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,473 (1,189 - 1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)
2-ročný odhad (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,293 (1,041 - 1,606) 0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresia ochorenia ako 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 (TAX 323)  
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX 323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO bol 0 alebo 1 a boli randomizovaní do jednej alebo do dvoch skupín liečby. Pacienti v skupine s docetaxelom dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>, po

ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ( $\geq 25\%$  redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnej skupine dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup>, po ktorej nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ( $\geq 25\%$  redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5. deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdii, 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 neoperateľným lokálne pokročilým SCCHN („Intent-to-Treat“ analýza)

<b>ddd</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
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) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)

<b>ddd</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
Hazard ratio (95 % IS) **p-hodnota		0,72 (0,52-0,99) 0,0457

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

\*Cox model (úprava vzhľadom na primárne miesto tumoru, klinické štádia 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 (TAX 324)

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

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme 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 zväziť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdií, 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 % redukcii 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

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 viacnásobné porovnanie

\*\*\*Chi-kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnanie

NA-neaplikovateľné

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po podaní dávky 20 – 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkompartimentovému farmakokinetickému modelu s polčasmi pre fázu alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdiu na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

### Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinovej infúzii sa dosiahla stredná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcou AUC 4,6 h. µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribučný objem v rovnovážnom stave 113 l. Interindividuálna variabilita celotelového klírnsu bola približne 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

### Eliminácia

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek a pohlavie*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, ktoré svedčili o miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie pečene (ALT, AST ≥ 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou ≥ 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

#### *Retencia tekutín*

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

### Kombinovaná liečba

#### *Doxorubicín*

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu 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<sub>max</sub> a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

#### *Cisplatina*

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

#### *Cisplatina a 5-fluóruracil*

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

#### *Prednizón a dexametazón*

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

#### *Prednizón*

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Polysorbát 80  
Bezvodý etanol  
Bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka  
2 roky.

#### Po otvorení injekčnej liekovky

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

#### Po pridaní do vaku s infúznym roztokom

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite.

Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Okrem toho, pri vakoch bez PVC, bola fyzická a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní stanovená až do 48 hodín, ak sa uchováva pri teplote medzi 2 °C až 8 °C.

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

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

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

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

6 ml injekčná liekovka obsahujúca 1 ml koncentráta je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a zeleným vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

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

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

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

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

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

Ak sú injekčné liekovky uchovávané v chladničke, pred použitím nechajte požadované množstvo liekoviek DOCETAXEL KABI infúzneho koncentráta postáť 5 minút pri teplote do 25 °C. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentráta DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentráta DOCETAXEL KABI použitím kalibrovanej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.** Požadovaný objem infúzneho koncentráta **DOCETAXEL KABI** sa musí vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.

Pripravený roztok v infúznom vaku, uchovávaný pri teplote do 25 °C, sa má spotrebovať do 6 hodín vrátane jednej hodiny podávania intravenózneho infúzie.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa má infúzny koncentrát DOCETAXEL KABI pred použitím vizuálne skontrolovať a roztoky obsahujúce zrazeniny sa majú znehodnotiť.

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa znehodnotiť.

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/005

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

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. februára 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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



## 1. NÁZOV LIEKU

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 80 mg docetaxelu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s infúznym koncentrátom obsahuje 2 ml bezvodého etanolu (1,58 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

#### Karcinóm prostaty

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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho, alebo s prednizolónom alebo bez neho, je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

#### Adenokarcinóm žalúdka

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

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

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

#### Dávkovanie

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

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

Odporúčaná premedikácia pre hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné užitie prednizónu alebo prednizolónu, je dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

Docetaxel sa podáva vo forme 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/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky počas liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnej klinickej štúdií sa iniciálna infúzia docetaxelu podala v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali ihneď ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinóm prostaty

##### *Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty*

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

##### *Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

#### Adenokarcinóm žalúdka

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

#### Karcinóm hlavy a krku

Pacientom sa musí podať premedikácia antiemetikami a dostatočná hydratácia (pred a po podaní cisplatiny). 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 (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)  
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neresekovateľným, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

### Úprava dávky počas liečby

#### Všeobecne

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

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> dlhšie ako jeden týždeň alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup>, a/alebo zo 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m<sup>2</sup>, musí sa liečba prerušiť.

#### Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Má sa zvážiť primárna profylaxia 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### V kombinácii s cisplatinou

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

#### V kombinácii s kapecitabínom

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

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

#### V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na  $> 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na  $> 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu (pozri časť 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka stupeň 3	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Hnačka stupeň 4	Prvá epizóda: znížte dávky docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: prerušte liečbu.

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

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

##### Pediatriká populácia

Bezpečnosť a účinnosť DOCETAXEL KABI pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Podávanie DOCETAXEL KABI v pediatrickej populácii sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

##### Staršie osoby

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

##### Spôsob podávania

Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

#### **4.3 Kontraindikácie**

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>.

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

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

##### Hematológia

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

Pri ťažkej neutropénii ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> počas siedmich alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF sa majú dôsledne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

##### Gastrointestinálne reakcie

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

##### Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak 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. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali reakciu z

precitlivenosti na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku reakcie z precitlivenosti na docetaxel vrátane závažnejšej reakcie z precitlivenosti. Títo pacienti musia byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

### Kožné reakcie

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

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažnej kožnej manifestácie a majú byť starostlivo monitorovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa zväžiť ukončenie liečby docetaxelom.

### Retencia tekutín

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

### Poruchy dýchacej sústavy

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

Ak sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, okamžite vyšetrení a príslušne liečení. Až kým sa nestanoví diagnóza, odporúča sa prerušenie liečby docetaxelom. Včasná aplikácia podporných liečebných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínos obnovenia liečby docetaxelom sa musí starostlivo zväžiť.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m<sup>2</sup>, ktorí majú hladiny sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN v spojení s hladinami alkalickej fosfatázy vyššími ako 2,5-násobok ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov akými sú toxické úmrtie, vrátane sepsy a gastrointestinálneho krvácania, ktoré môžu byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopenia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu a hodnoty PT sa majú stanoviť pred začatím terapie a pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

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

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

## Nervový systém

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

## Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom sa pozorovalo zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklínu (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa má počas liečby ďalej monitorovať (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/ alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane ventrikulárnej tachykardie (niekedy fatálna) (pozri časť 4.8).

Odporúča sa základné kardiologické vyšetrenie.

## Poruchy oka

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

## Druhé primárne malignity

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

## Syndróm lýzy tumoru

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

## Ostatné

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

Súbežnému použitiu docetaxelu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol) sa má predísť (pozri časť 4.5).

## Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

### Komplikovaná neutropénia



Pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (prolongovaná neutropénia, febrilná neutropénia alebo infekcia), sa má zväžiť 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 srdcové zlyhávanie (CHF)

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

#### Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

#### Staršie osoby

##### Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

##### Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z 333 pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne v štúdiu karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

##### Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty

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

##### Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z 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 osôb v porovnaní s mladšími pacientmi. 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 pacientmi. Staršie osoby liečené TCF sa majú dôsledne monitorovať.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 1,58 g alkoholu (etanolu) v každých 4 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pre osoby závislé od alkoholu.

Treba vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek podáva zvyčajne pomaly počas 1 hodiny, môžu sa účinky alkoholu znížiť.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nepriaznivé účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nezrelou metabolickou kapacitou.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa v dôsledku zníženého metabolizmu môže zvýšiť výskyt docetaxelom vyvolaných nežiaducich reakcií. Ak nie je možné predísť súbežnému použitiu so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), je počas liečby so silným inhibítorom CYP3A4 opodstatnené starostlivé klinické sledovanie a môže byť vhodné upraviť dávku docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientmi viedlo súbežné podávanie docetaxelu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, k významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a prednizón je známy indukciou CYP3A4. Nepozoroval sa žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku / Antikonцепcia u mužov a žien

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

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

## Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov. Docetaxel môže mať škodlivé účinky na plod, keď je podávaný počas gravidity, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá. Preto sa počas gravidity docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

## Dojčenie

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

## Fertilita

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

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX327), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1 276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky docetaxelu v monoterapii sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania závažnej neutropénie ( $< 500$  buniek/ $\text{mm}^3$ ) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, vracanie, stomatitída, hnačka a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

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

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

#### Poruchy imunitného systému

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

#### Poruchy nervového systému

Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne závažné neurosenzorické znaky sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické udalosti sa prejavujú najmä 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, najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne a pozostávali z hyperpigmentácie, zápalu, sčervenania alebo vysušenia kože, flebitídy alebo extravazácie a opuchu žily.

Retencia tekutín zahŕňa periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa zvyčajne objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechtov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
a spojivového tkaniva			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %) Asténia (závažná v 11,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie Nekardiálna bolesť na hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

*Poruchy nervového systému*

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

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Medián kumulatívnej dávky do ukončenia liečby bol vyšší ako 1 000 mg/m<sup>2</sup> a medián času do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (rozmedzie 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (medián kumulatívnej dávky: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 54,2 % G4) Anémia (v 10,8 % G3/4) Trombocytopénia (v 1,7 % G4)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 0,8 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 2,5 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 3,3 % G3/4) Stomatitída (v 1,7 % G3/4) Vracanie (v 0,8 % G3/4) Hnačka (v 1,7 % G3/4)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 0,8 % G3/4)	Poruchy nechťov (závažné v 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 12,4 %) Retencia tekutín (závažná v 0,8 %) Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 91,7 % G4) 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 %)	Periférna motorická neuropatia (v 0,4 %)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
	G3)	G3/4)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %) Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 5,7 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 51,5 % G4) Anémia (v 6,9 % G3/4) Trombocytopénia (v 0,5 % G4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 2,5 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu	Anorexia		



<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
a výživy			
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 3,7 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Horúčka (v 1,2 % G3/4)	Reakcia 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Febrilná neutropénia (vrátane neutropénie spojenej s horúčkou a použitím antibiotík) alebo neutropenická sepsa	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia Boleť hlavy Dysgeúzia Hypestézia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Faryngolaryngeálna bolesť Nazofaryngitída Dyspnoe Kašeľ Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka Zvracanie Zápcha Stomatitída Dyspepsia Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Erytém Vyrážka Poruchy nechtov	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia Boleť v končatinách Boleť kosti Boleť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Periférny edém Horúčka Únava Zápal slizníc Boleť Ochorenie podobné chrípke Boleť na hrudníku Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hmotnosti	

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

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Symptomatické zlyhanie srdca sa hlásilo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii. 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 kritérií). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s kapecitabínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopenia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závraty Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm ruka-noha (v 24 % G3/4) Alopécia (v 6 % G3/4) Poruchy nechtov (v 2 % G3/4)	Dermatitída Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4) Zmena farby nechtov Onycholýza (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Horúčka (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie hmotnosti

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri metastatickom kastračne rezistentnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,3 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Anémia (v 4,9 % G3/4)	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)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (v 0,3 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (v 0 % G3/4) Dyspnoe (v 0,6 % G3/4) Kašeľ (v 0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 2,4 % G3/4) Hnačka (v 1,2 % G3/4) Stomatitída/Faryngitída (v 0,9 % G3/4) Vracanie (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (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 zoznam nežiaducich reakcií pri vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 12 % G3-4) Anémia Febrilná neutropénia (v 15 % G3-4)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1 % G3-4)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (v 1 % G3-4)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia (v 1 % G3)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 2 % ≥ G3) <sup>a</sup> Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (v 0 % G3)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (v 1 % G3) Kašeľ (v 0 % G3) Infekcie horných dýchacích ciest (v 1 % G3)	Faryngitída (v 0 % G3)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (v 3 % G3) Stomatitída (v 0 % G3) Zápcha (v 0 % G3) Nevoľnosť (v 1 % G3) Dyspepsia Abdominálna bolesť (v 0 % G3) Flatulencia	Vracanie (v 1 % G3)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 3 % G3) <sup>a</sup> Zmeny na nechtoch (v 1 % G3)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 2 % G3-4) Príznaky podobné chrípke (v 0 % G3) Asténia (v 0 % G3) Retencia tekutín	Horúčka (v 1 % G3) Orálna kandidóza Hypokalcémia (v 0 % G3) Hypofosfatémia (v 1 % G3-4) Hypokaliémia (v 0 % G3)

<sup>a</sup> zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 2,4 % G3/4) Neutropenická infekcia (v 2,6 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (v 3 % G3/4) Neutropénia (v 59,2 % G3/4)		

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

*Poruchy nervového systému*

V štúdiu TAX316 sa periférna senzorická neuropatia začala počas liečby a pretrvávala v období sledovania u 84 pacientov (11,3%) v skupine TAC a 15 pacientov (2%) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 8 rokov) bola pozorovaná periférna senzorická neuropatia u 10 pacientov (1,3%) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,3%) v skupine FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa začala počas liečby, pretrvávala v sledovanom období u 10 pacientov (1,9%) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8%) v skupine FAC. Po ukončení obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná periférna senzorická neuropatia u 3 pacientov (0,6%) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2%) v skupine FAC.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v skupine FAC vyvinulo kongestívne zlyhanie srdca. Na konci obdobia sledovania (skutočný medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiadni pacienti nemali CHF v skupine TAC a 1 pacient v skupine TAC zomrel z dôvodu dilatovanej kardiomyopatie a pozorovalo sa pokračovanie CHF u 1 pacienta (0,2%) v ramene FAC.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

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

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

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

V TAX316 sa začala amenorea počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, bola hlásená u 202 zo 744 pacientov TAC (27,2%) a 125 z 736 pacientov v skupine FAC (17,0%). U 121 zo 744 pacientov v skupine TAC (16,3%) a 86 pacientov v skupine FAC (11,7%) sa pozorovala amenorea na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov).

V štúdií GEICAM 9805, amenorea, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovalo jej pokračovanie u 18 pacientov (3,4%) v skupine TAC a 5 pacientov (1,0%) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná amenorea u 7 pacientov (1,3%) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8%) v skupine FAC.

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

V štúdií TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa začal počas liečby a pokračoval v sledovanom období po ukončení chemoterapie 119 z 744 pacientov s skupine TAC (16,0%) a 23 z 736 pacientov v skupine FAC (3,1%). Na konci sledovaného obdobia (skutočný medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v skupine TAC (2,6%) a 4 pacientov v skupine FAC (0,5%). V štúdií TAX316 lymfedém, ktorý sa začal počas liečby a pretrvával do obdobia sledovania po skončení chemoterapie, bolo hlásených u 11 zo 744 pacientov TAC (1,5%) a 1 z 736 pacientov v skupine FAC (0,1%). Na konci sledovaného obdobia (skutočná mediánová doba sledovania 8 rokov) sa pozoroval lymfedém u 6 pacientov v skupine TAC (0,8%) a 1 pacienta v skupine FAC (0,1%). V štúdií TAX316 sa vyskytla asténia, ktorá sa začala počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, u 236 zo 744 pacientov v skupine TAC (31,7%) a 180 z 736 pacientov v skupine FAC (24,5%). Na konci obdobia sledovania (skutočný medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovala asténia u 29 pacientov v skupine TAC (3,9%) a 16 pacientov v skupine FAC (2,2%).

V štúdií GEICAM 9805 periférny edém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 4 pacientov (0,8%) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4%) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient (0%) v skupine TAC nemal periférny edém a pozorovalo sa, že pokračuje u 1 pacienta (0,2%) v skupine FAC. Lymfedém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 5 pacientov (0,9%) v skupine TAC a 2 pacientov (0,4%) v skupine FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo, že lymfedém pokračuje u 4 pacientov (0,8%) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2%) v skupine FAC.

Asténia, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovala u 12 pacientov (2,3%) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8%) v skupine FAC. Po ukončení sledovaného obdobia sa pozorovala asténia u 2 pacientov (0,4%) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4%) v skupine FAC.

#### *Akútna leukémia/Myelodysplastický syndróm*

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

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

#### *Neutropenickej 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 skupine TAC – GEICAM štúdie.

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

	<b>Bez primárnej profylaxie G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primárnou profylaxiou G- CSF (n = 421) n (%)</b>
Neutropénia (Stupeň 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilná neutropénia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenickej infekcia	14 (12,6)	21 (5,0)



Neutropenická infekcia (Stupeň 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)
--	---------	---------

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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 (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závraty (v 2,3 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (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 nechtov (v 0,7 % G3/4) Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4) Horúčka (v 2,3 % G3/4) Retencia tekutín (závažná/život ohrozujúca: 1 %)	

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme hlavy a krku pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 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)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu (v 1,7 % G3/4)	Arytmia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy ciev		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	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
		(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) Horúčka (v 0,6 % G3/4) Retencia tekutín Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	

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

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy 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	Dyspepsia (v 0,8 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 1,2 % G3/4) Gastrointestinálne krvácanie (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4) Svrbivá 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) Horúčka (v 3,6 % G3/4) Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4) Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti		Zvýšenie hmotnosti

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

#### *Poruchy imunitného systému*

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

V prípade docetaxelu boli hlásené reakcie z precitlivenosti (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonali reakcie z precitlivenosti na paklitaxel.

#### *Poruchy nervového systému*

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

#### *Poruchy oka*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky vyskytli počas podávania infúzie a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení podávania infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu, ktorá má za následok nadmerné slzenie. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/ alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane komorovej tachykardie (frekvencia neznáma), niekedy smrteľná.

#### *Poruchy ciev*

Zriedkavo sa zaznamenali venózne trombembolické príhody.

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

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

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy, vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma).

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dehydratácie ako dôsledku gastrointestinálnych príhod vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie. Zaznamenali sa zriedkavé prípady nepriechodnosti čriev a intestinálnej obštrukcie.

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

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

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Hlásili sa prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

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

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

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

V mieste predchádzajúcej extravazácie bola pozorovaná reakcia vyvolaná v mieste vpichu injekcie (recidíva kožnej reakcie v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní docetaxelu na inom mieste) (frekvencia neznáma).

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

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

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

#### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa 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 (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo p-glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Karcinóm prsníka

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS  $\geq 80\%$ , vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke  $75 \text{ mg/m}^2$  podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke  $50 \text{ mg/m}^2$  a cyklofosfamide v dávke  $500 \text{ mg/m}^2$  (skupina TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke  $50 \text{ mg/m}^2$ , po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke  $500 \text{ mg/m}^2$  a cyklofosfamid v dávke  $500 \text{ mg/m}^2$  (skupina FAC). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, 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). Pacientkam v skupine TAC sa profylakticky podávali antibiotiká – ciprofloxacín v dávke  $500 \text{ mg}$  perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu alebo iná ekvivalentná terapia. V oboch skupinách sa pacientkam s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi podával po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke  $20 \text{ mg}$  denne počas obdobia až do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia sa predpísala podľa smerníc príslušných inštitúcií a podala sa 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 prípad DFS 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 skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní o skupinou 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 skupine TAC v porovnaní so skupinou 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 pacientov	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
<b>Počet pozitívnych uzlín</b>							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1 - 3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,112	0,2746

\*hazard ratio menšie ako 1 naznačuje, že 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 DOCETAXEL KABI v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1 060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď DOCETAXEL KABI v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientok v skupine TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v skupine FAC), ako adjuvantnú liečbu operovateľného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru > 2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek < 35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. DOCETAXEL KABI sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v skupine TAC po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch skupinách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkam, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkam, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po viac ako 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 prípad DFS alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS).

Po mediáne času sledovania 77 mesiacov sa v skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní so skupinou FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré 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 (0,65-1,08), p = 0,1646). Údaje DFS neboli štatisticky významné, ale stále pozitívne smerujúce v prospech TAC.

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

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

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

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

Podskupina pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio *	95 % IS
Celkovo	539	0,68	0,49 – 0,93



<b>Veková kategória 1</b>			
< 50 rokov	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 rokov	279	0,67	0,43 – 1,05
<b>Veková kategória 2</b>			
< 35 rokov	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 rokov	497	0,73	0,52 – 1,01
<b>Stav hormonálnych receptorov</b>			
Negatívny	195	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47 – 1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruuracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

### *DOCETAXEL KABI v monoterapii*

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.

U pacientok po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (52 % oproti 37 %, p = 0,01) a skrátil sa čas do odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňom, p = 0,007), bez vplyvu zostal čas

celkového prežívania (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicínu 14 mesiacov,  $p = 0,38$ ) alebo čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicínu 23 týždňov,  $p = 0,54$ ). Tri pacientky liečené docetaxelom (2 %) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (v troch prípadoch nastalo fatálne kongestívne zlyhanie srdca).

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týždňov a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %,  $p < 0,0001$ ), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňov  $p = 0,0004$ ) a predĺžilo sa celkové prežívania (11 mesiacov oproti 9 mesiacov,  $p = 0,01$ ).

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

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom*

V jednej veľkej štúdií fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). V oboch režimoch sa lieky podávali v 1. deň každé 3 týždne.

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

V tejto klinickej štúdií sa ukázalo, že v skupine AT sa v porovnaní so skupinou AC častejšie vyskytla závažná neutropénia (90 % oproti 68,6 %), febrilná neutropénia (33,3 % oproti 10 %), infekcia (8 % oproti 2,4 %), hnačka (7,5 % oproti 1,4 %), asténia (8,5 % oproti 2,4 %) a bolesť (2,8 % oproti 0 %). Na druhej strane, v skupine AC sa v porovnaní so skupinou AT častejšie vyskytla závažná anémia (15,8 % oproti 8,5 %) a navyše sa častejšie vyskytla závažná kardiotoxicita: kongestívne zlyhanie srdca (3,8 % oproti 2,8 %), pokles absolútnej LVEF (left ventricular ejection fraction, ejekčná frakcia ľavej srdcovej komory)  $\geq 20$  % (13,1 % oproti 6,1 %), pokles absolútnej LVEF  $\geq 30$  % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v 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.

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s trastuzumabom*

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol

účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pívotnej štúdií bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tejto štúdií 87 % pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>2</sup>Odhadovaný medián prežívania

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdií bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jednoodinovej intravenóznei infúzií každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m<sup>2</sup> v jednoodinovej intravenóznei infúzií každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v skupine s kombináciou docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Medián prežívania bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel 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 dní (samotný docetaxel).

#### *Nemalobunkový karcinóm pľúc*

##### *Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s rádioterapiou alebo bez nej*

V štúdií fázy III bol u pacientov po predchádzajúcej liečbe čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňom) a celkové prežívanie signifikantne dlhšie pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> sa v porovnaní s BSC použilo menej morfiínových analgetík (p < 0,01), nemorfiínových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

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

## DOCETAXEL KABI v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % alebo viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> počas 30 – 60 minút každé tri týždne, na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml/min) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne.

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, mediáne času do progresie, pomere odpovedí pre dve skupiny štúdie (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie:

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>Štatistická analýza</b>
<b>Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ):</b>			
Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97.2 % IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie (%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4 % [95 % IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2 % [95 % IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]
Celkový pomer odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]

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

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

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

### Karcinóm prostaty

#### Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS  $\geq$  60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

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

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

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v 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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	-
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IS	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	-
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IS	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	-
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IS	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	-

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

\*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

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

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

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

#### Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

##### *Štúdia STAMPEDE*

V randomizovanej multicentrickej viacstupňovej štúdii s viacerými liečebnými skupinami (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1 776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných skupín:

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

Režim s docetaxelom bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>b</sup> Prežívanie bez zlyhania: čas od randomizácie do prvého zaznamenania aspoň jedného: biologické zlyhanie (definované ako zvýšenie PSA o 50 % nad 24-týždňovým nadir a nad 4 ng/ml a potvrdené retestom alebo liečbou); progresia lokálne, v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach, udalosti spojené so skeletom; alebo smrť kvôli karcinómu prostaty.

### Štúdia CHAARTED

V randomizovanej multicentrickej štúdii (CHAARTED) fázy III sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného na začiatku androgénnej deprivácie terapie (ADT) u pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 790 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do 2 liečebných skupín.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel +ADT	ADT samotná
Počet pacientov	397	393
Medián celkového prežívania (mesiace)		
Všetci pacienti	57,6	44,0
95 % IS	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,47-0,80)	--
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	--
Prežívanie bez progresie		
Medián (mesiace)	19,8	11,6
95% IS	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravené hazard ratio	0,60	--
95 % IS	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P < 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 6 mesiacoch – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 12 mesiacoch – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,2	11,7
95 % IS	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,51-0,72)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do klinickej progresie <sup>c</sup>		
Medián (mesiace)	33,0	19,8
95 % IS	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,50-0,75)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

\* p-hodnota na deskriptívny účel

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

<sup>b</sup> Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty = čas od randomizácie do progresie PSA alebo klinickej progresie (t.j. nárast symptomatických kostných metastáz, progresia podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) alebo klinického zhoršenia kvôli karcinómu podľa názoru skúšajúceho), podľa toho, čo nastane skôr.

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

### Adenokarcinóm žalúdka

Ukutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)

(750 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) a 5-fluóracilom (1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP ( $p = 0,0004$ ) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie ( $p = 0,0201$ ) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

#### Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Hazard ratio (95 % IS)	1,473 (1,189 - 1,825)	
*p-hodnota	0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)
2-ročný odhad (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % IS)	1,293 (1,041 - 1,606)	
*p-hodnota	0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresia ochorenia ako 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 (TAX 323)  
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX 323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO bol 0 alebo 1 a boli randomizovaní do jednej alebo do dvoch skupín liečby. Pacienti v skupine s docetaxelom dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>, po



ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25% redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnej skupine dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup>, po ktorej nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25% redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5. deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdii, 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
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) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-hodnota	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Hazard ratio (95 % IS)	0,72 (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 (TAX 324)

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

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme jednoodhodinovej 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 zväziť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdií, 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 % redukcii 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

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% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-hodnota	0.209	

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

\*neupravený log-rank test

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

\*\*\*Chi-kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnanie

NA-neaplikovateľné

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po podaní dávky 20 – 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkompartimentovému farmakokinetickému modelu s polčasmi pre fázu alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdiu na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

### Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinovej infúzii sa dosiahla stredná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcou AUC 4,6 h. µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribučný objem v rovnovážnom stave 113 l. Interindividuálna variabilita celotelového klírnsu bola približne 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

### Eliminácia

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek a pohlavie*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, ktoré svedčili o miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie pečene (ALT, AST ≥ 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou ≥ 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

#### *Retencia tekutín*

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

### Kombinovaná liečba

#### *Doxorubicín*

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu 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<sub>max</sub> a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

#### *Cisplatina*

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

#### *Cisplatina a 5-fluóruracil*

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

#### *Prednizón a dexametazón*

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

#### *Prednizón*

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Polysorbát 80  
Bezvodý etanol  
Bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka  
2 roky.

#### Po otvorení injekčnej liekovky

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

#### Po pridaní do vaku s infúznym roztokom

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite.

Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Okrem toho, pri vakoch bez PVC, bola fyzická a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní stanovená až do 48 hodín, ak sa uchováva pri teplote medzi 2 až 8 °C.

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

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

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

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

6 ml injekčná liekovka obsahujúca 4 ml koncentrátu je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a modrým vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

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

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

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

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

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

Ak sú injekčné liekovky uchovávané v chladničke, pred použitím nechajte požadované množstvo liekoviek DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu postáť 5 minút pri teplote do 25 °C. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.** Požadovaný objem infúzneho koncentrátu **DOCETAXEL KABI** sa musí vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.

Pripravený roztok v infúznom vaku, uchovávaný pri teplote do 25 °C, sa má spotrebovať do 6 hodín vrátane jednej hodiny podávania intravenózneho infúzie.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa má infúzny koncentrát DOCETAXEL KABI pred použitím vizuálne skontrolovať a roztoky obsahujúce zrazeniny sa majú znehodnotiť.

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa znehodnotiť.

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/001

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

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. február 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.

Jedna 6 ml injekčná liekovka obsahuje 120 mg docetaxelu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s infúznym koncentrátom obsahuje 3 ml bezvodého etanolu (2,37 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc



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

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

#### Karcinóm prostaty

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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s androgénnou depriváčnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho, alebo s prednizolónom alebo bez neho, je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

#### Adenokarcinóm žalúdka

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

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

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

#### Dávkovanie

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

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

Odporúčaná premedikácia pre hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné užitie prednizónu alebo prednizolónu, je dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

Docetaxel sa podáva vo forme 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/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky počas liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnej klinickej štúdií sa iniciálna infúzia docetaxelu podala v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali ihneď ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinóm prostaty

##### *Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty*

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

##### *Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

#### Adenokarcinóm žalúdka

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

#### Karcinóm hlavy a krku

Pacientom sa musí podať premedikácia antiemetikami a dostatočná hydratácia (pred a po podaní cisplatiny). 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 (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)  
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neresekovateľným, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

### Úprava dávky počas liečby

#### Všeobecne

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

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> dlhšie ako jeden týždeň alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup>, a/alebo zo 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m<sup>2</sup>, musí sa liečba prerušiť.

#### Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Má sa zvážiť primárna profylaxia 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### V kombinácii s cisplatinou

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

#### V kombinácii s kapecitabínom

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

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

#### V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na  $> 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na  $> 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu (pozri časť 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka stupeň 3	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Hnačka stupeň 4	Prvá epizóda: znížte dávky docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: prerušte liečbu.

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

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť DOCETAXEL KABI pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Podávanie DOCETAXEL KABI v pediatrickej populácii sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

##### Staršie osoby

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

##### Spôsob podávania

Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

#### **4.3 Kontraindikácie**

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>.

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

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

##### Hematológia

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

Pri ťažkej neutropénii ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> počas siedmich alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF sa majú dôsledne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

##### Gastrointestinálne reakcie

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

##### Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak 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. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali reakciu

z precitlivenosti na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku reakcie z precitlivenosti na docetaxel vrátane závažnejšej reakcie z precitlivenosti. Títo pacienti musia byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

### Kožné reakcie

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

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažnej kožnej manifestácie a majú byť starostlivo monitorovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa zvážiť ukončenie liečby docetaxelom.

### Retencia tekutín

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

### Poruchy dýchacej sústavy

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

Ak sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, okamžite vyšetrení a príslušne liečení. Až kým sa nestanoví diagnóza, odporúča sa prerušenie liečby docetaxelom. Včasné použitie podporných liečebných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínos obnovenia liečby docetaxelom sa musí starostlivo zvážiť.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m<sup>2</sup>, ktorí majú hladiny sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN v spojení s hladinami alkalickej fosfatázy vyššími ako 2,5-násobok ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov akými sú toxické úmrtie, vrátane sepsy a gastrointestinálneho krvácania, ktoré môžu byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopenia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu a hodnoty PT sa majú stanoviť pred začatím terapie a pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

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

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

## Nervový systém

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

## Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom sa pozorovalo zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa má počas liečby ďalej monitorovať (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia, vrátane ventrikulárnej tachykardie (niekedy fatálna) (pozri časť 4.8).

Odporúča sa základné kardiologické vyšetrenie.

## Poruchy oka

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

## Druhé primárne malignity

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

## Syndróm lýzy tumoru

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

## Ostatné

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

Súbežnému použitiu docetaxelu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol) sa má predísť (pozri časť 4.5).

## Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

### Komplikovaná neutropénia

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

### Gastrointestinálne reakcie

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

### Kongestívne srdcové zlyhávanie (CHF)

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

### Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

### Staršie osoby

#### Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

#### Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z 333 pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne v štúdiu karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

#### Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty

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

#### Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z 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 osôb v porovnaní s mladšími pacientmi. 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 pacientmi. Staršie osoby liečené TCF sa majú dôsledne monitorovať.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 2,37 g alkoholu (etanolu) v každých 6 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pre osoby závislé od alkoholu.



Treba vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek podáva zvyčajne pomaly počas 1 hodiny, môžu sa účinky alkoholu znížiť.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nepriaznivé účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nezrelou metabolickou kapacitou.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa v dôsledku zníženého metabolizmu môže zvýšiť výskyt docetaxelom vyvolaných nežiaducich reakcií. Ak nie je možné predísť súbežnému použitiu so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), je počas liečby so silným inhibítorom CYP3A4 opodstatnené starostlivé klinické sledovanie a môže byť vhodné upraviť dávku docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientmi viedlo súbežné podávanie docetaxelu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, k významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a prednizón je známy indukciou CYP3A4. Nepozoroval sa žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

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

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

## Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov. Docetaxel, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá, môže mať škodlivé účinky na plod, keď sa podáva počas gravidity. Preto sa počas gravidity docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

## Dojčenie

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

## Fertilita

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

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

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX327), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1 276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

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

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

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

#### Poruchy imunitného systému

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

#### Poruchy nervového systému

Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne závažné neurosenzorické znaky sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické udalosti sa prejavujú najmä 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, najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne a pozostávali z hyperpigmentácie, zápalu, sčervenania alebo vysušenia kože, flebitídy alebo extravazácie a opuchu žily.

Retencia tekutín zahŕňa periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa zvyčajne objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechtov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %)	Reakcie v mieste podania infúzie	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
podania	Asténia (závažná v 11,2 %) Bolesť	Nekardiálna bolesť na hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

*Poruchy nervového systému*

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

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Medián kumulatívnej dávky do ukončenia liečby bol vyšší ako 1 000 mg/m<sup>2</sup> a medián času do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (rozmedzie 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (medián kumulatívnej dávky: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 54,2 % G4) Anémia (v 10,8 % G3/4) Trombocytopenia (v 1,7 % G4)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 0,8 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 2,5 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 3,3 % G3/4) Stomatitída (v 1,7 % G3/4) Vracanie (v 0,8 % G3/4) Hnačka (v 1,7 % G3/4)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 0,8 % G3/4)	Poruchy nechťov (závažné v 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 12,4 %) Retencia tekutín (závažná v 0,8 %) Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 91,7 % G4) 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		Zlyhanie srdca	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %) Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 5,7 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 51,5 % G4) Anémia (v 6,9 % G3/4) Trombocytopenia (v 0,5 % G4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 2,5 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového	Periférna senzoričná		

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
systému	neuropatia (v 3,7 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzeza (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Horúčka (v 1,2 % G3/4)	Reakcia 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

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



<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	Parestézia Boleť hlavy Dysgeúzia Hypestézia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Faryngolaryngeálna bolesť Nazofaryngitída Dyspnoe Kašeľ Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka Zvracanie Zápcha Stomatitída Dyspepsia Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Erytém Vyrážka Poruchy nechtov	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia Boleť v končatinách Boleť kosti Boleť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Periférny edém Horúčka Únava Zápal slizníc Boleť Ochorenie podobné chrípke Boleť na hrudníku Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hmotnosti	

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

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Symptomatické zlyhanie srdca sa hlásilo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii. 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 kritérií). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s kapecitabínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopenia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závraty Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm ruka-noha (v 24 % G3/4) Alopécia (v 6 % G3/4) Poruchy nechtov (v 2 % G3/4)	Dermatitída Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4) Zmena farby nechtov Onycholýza (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Horúčka (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie hmotnosti Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri metastatickom kastročne rezistentnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,3 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Anémia (v 4,9 % G3/4)	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)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (v 0,3 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (v 0 % G3/4) Dyspnoe (v 0,6 % G3/4) Kašeľ (v 0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 2,4 % G3/4) Hnačka (v 1,2 % G3/4) Stomatitída/Faryngitída (v 0,9 % G3/4) Vracanie (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (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 zoznam nežiaducich reakcií pri vysoko rizikovitom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre DCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 12 % G3-4) Anémia Febrilná neutropénia (v 15 % G3-4)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1 % G3-4)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (v 1 % G3-4)

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

<sup>a</sup> zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

*Poruchy nervového systému*

V štúdiu TAX316 sa periférna senzoričná neuropatia začala počas liečby a pretrvávala v období sledovania u 84 pacientov (11,3 %) v skupine TAC a u 15 pacientov (2 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 8 rokov) bola pozorovaná periférna senzoričná neuropatia u 10 pacientov (1,3 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v skupine FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzoričná neuropatia, ktorá sa začala počas liečby, pretrvávala v sledovanom období u 10 pacientov (1,9 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC. Po ukončení obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná periférna senzoričná neuropatia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v skupine FAC vyvinulo kongestívne srdcové zlyhávanie. Na konci obdobia sledovania (aktuálny medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient v skupine TAC nemal CHF a 1 pacient v skupine TAC zomrel z dôvodu dilatovanej kardiomyopatie a pozorovalo sa pretrvávajúce CHF u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián sledovania 8 rokov) sa pretrvávajúca alopecia, ktorá sa začala počas liečby pozorovalo u 29 pacientov (3,9 %) v skupine TAC a u 16 pacientov (2,2 %) v skupine FAC.

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

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

V štúdiu TAX316 sa začala amenorea počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, bola hlásená u 202 zo 744 pacientov TAC (27,2 %) a 125 z 736 pacientov v skupine FAC (17,0 %). U 121 zo 744 pacientov v skupine TAC (16,3 %) a 86 pacientov v skupine FAC (11,7 %) sa pozorovala amenorea na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov).

V štúdiu GEICAM 9805, amenorea, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovalo jej pokračovanie u 18 pacientov (3,4 %) v skupine TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná amenorea u 7 pacientov (1,3 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa začal počas liečby a pokračoval v sledovanom období po ukončení chemoterapie u 119 zo 744 pacientov s skupine TAC (16,0%) a u 23

zo 736 pacientov v skupine FAC (3,1 %). Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v skupine TAC (2,6 %) a u 4 pacientov v skupine FAC (0,5 %).

V štúdiu TAX316 bol hlásený lymfedém, ktorý sa začal počas liečby a pretrvával do obdobia sledovania po skončení chemoterapie, u 11 zo 744 pacientov v skupine TAC (1,5 %) a u 1 zo 736 pacientov v skupine FAC (0,1 %). Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozoroval lymfedém u 6 pacientov v skupine TAC (0,8 %) a u 1 pacienta v skupine FAC (0,1 %).

V štúdiu TAX316 sa hlásila asténia, ktorá sa začala počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, u 236 zo 744 pacientov v skupine TAC (31,7 %) a u 180 zo 736 pacientov v skupine FAC (24,5 %). Na konci obdobia sledovania (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovala asténia u 29 pacientov v skupine TAC (3,9 %) a u 16 pacientov v skupine FAC (2,2 %).

V štúdiu GEICAM 9805 periférny edém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 4 pacientov (0,8 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient (0 %) v skupine TAC nemal periférny edém a pozorovalo sa, že pokračuje u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC. Lymfedém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 5 pacientov (0,9 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo, že lymfedém pokračuje u 4 pacientov (0,8 %) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

Asténia, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovala u 12 pacientov (2,3 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC. Po ukončení sledovaného obdobia sa pozorovala asténia u 2 pacientov (0,4 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC.

#### *Akútna leukémia/Myelodysplastický syndróm*

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

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu GEICAM 9805 sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2 %) pacientov v skupine TAC. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov v skupine 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 skupine TAC – GEICAM štúdie.

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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) Trombocytopenia (v 8,8 % G3/4) Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závraty (v 2,3 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (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 nechtov (v 0,7 % G3/4) Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4) Horúčka (v 2,3 % G3/4) Retencia tekutín (závažná/život ohrozujúca: 1 %)	

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme hlavy a krku pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

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



<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 6,3 % G3/4) Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,3 % G3/4) Anémia (v 9,2 % G3/4) Trombocytopenia (v 5,2 % G3/4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia Periférna senzoričná neuropatia (v 0,6 % G3/4)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu (v 1,7 % G3/4)	Arytmia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy ciev		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)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 3,4 % G3/4) Horúčka (v 0,6 % G3/4) Retencia tekutín Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,6 % G3/4)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 83,5 % G3/4) Anémia (v 12,4 % G3/4) Trombocytopénia (v 4,0 % G3/4) 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 senzoričná neuropatia (v 1,2 % G3/4)	Závraty (v 1,2 % 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)	Dyspepsia (v 0,8 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 1,2 % G3/4)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
	Vracanie (v 8,4 % G3/4) Hnačka (v 6,8 % G3/4) Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (v 12,0 % G3/4) Zápcha	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) Horúčka (v 3,6 % G3/4) Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4) Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti		Zvýšenie hmotnosti

#### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

##### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

##### *Poruchy imunitného systému*

Zaznamenali sa niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy s fatálnymi následkami. V prípade docetaxelu boli hlásené reakcie z precitlivenosti (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonali reakcie z precitlivenosti na paklitaxel.

##### *Poruchy nervového systému*

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

##### *Poruchy oka*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky vyskytli počas podávania infúzie a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení podávania infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu, ktorá má

za následok nadmerné slzenie. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane komorovej tachykardie (frekvencia neznáma), niekedy smrteľná.

#### *Poruchy ciev*

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

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

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

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy, vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma).

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dehydratácie ako dôsledku gastrointestinálnych príhod vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie. Zaznamenali sa zriedkavé prípady nepriechodnosti čriev a intestinálnej obštrukcie.

#### *Poruchy pečene a žľových ciest*

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

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Hlásili sa prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

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

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

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

V mieste predchádzajúcej extravazácie bola pozorovaná reakcia vyvolaná v mieste vpichu injekcie (recidíva kožnej reakcie v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní docetaxelu na inom mieste) (frekvencia neznáma).

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

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Boli hlásené prípady nerovnováhy elektrolytov. Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou. Bola pozorovaná hypokaliémia, hypomagneziémia

a hypokalciémia, zvyčajne v spojení s gastrointestinálnymi poruchami a najmä s hnačkou. Bol hlásený syndróm lýzy tumoru, potenciálne fatálny (frekvencia výskytu neznáma).

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxany, ATC kód: L01CD02

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa 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 (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo p-glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Karcinóm prsníka

*DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba*

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS

≥ 80%, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina FAC). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientkam v skupine TAC sa profylakticky podávali antibiotiká – ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu alebo iná ekvivalentná terapia. V oboch skupinách sa pacientkam s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi podával po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne počas obdobia až do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia sa predpísala podľa smerníc príslušných inštitúcií a podala sa 69 % pacientok, 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 prípad DFS 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 skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní o skupinou 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 skupine TAC v porovnaní so skupinou 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 pacientov	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
<b>Počet pozitívnych uzlín</b>							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1 - 3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,112	0,2746

\*hazard ratio menšie ako 1 naznačuje, že 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 DOCETAXEL KABI v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1 060 pacientok bolo randomizovaných na

liečbu buď DOCETAXEL KABI v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientok v skupine TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v skupine FAC), ako adjuvantnú liečbu operovateľného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru > 2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek < 35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. DOCETAXEL KABI sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v skupine TAC po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch skupinách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkam, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkam, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po viac ako 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 prípad DFS alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS).

Po mediáne času sledovania 77 mesiacov sa v skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní so skupinou FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré 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 (0,65-1,08), p = 0,1646). Údaje DFS neboli štatisticky významné, ale stále pozitívne smerujúce v prospech TAC.

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

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

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

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

Podskupina pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95 % IS
<b>Celkovo</b>	539	0,68	0,49 – 0,93
<b>Veková kategória 1</b>			
< 50 rokov	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 rokov	279	0,67	0,43 – 1,05
<b>Veková kategória 2</b>			
< 35 rokov	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 rokov	497	0,73	0,52 – 1,01

<b>Stav hormonálnych receptorov</b>			
Negatívny	195	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47 – 1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v monoterapii*

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.

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



U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týždňov a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %, p < 0,0001), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňov p = 0,0004) a predĺžilo sa celkové prežívanie (11 mesiacov oproti 9 mesiacov, p = 0,01).

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

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom*

V jednej veľkej štúdií fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). V oboch režimoch sa lieky podávali v 1. deň každé 3 týždne.

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s trastuzumabom*

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pivotnej štúdií bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tejto štúdií 87 %

pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>2</sup>Odhadovaný medián prežívania

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. v tejto štúdii bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v skupine s kombináciou docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Medián prežívania bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel objektívnych odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok skúšajúceho) 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 dní (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/m<sup>2</sup> v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> sa v porovnaní s BSC použilo menej morfiínových analgetík (p < 0,01), nemorfiínových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

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

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

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % alebo viac, bez predchádzajúcej chemoterapie,

ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> počas 30 – 60 minút každé tri týždne, na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml/min) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne.

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, mediáne času do progresie, pomere odpovedí pre dve skupiny štúdie (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie:

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

### Karcinóm prostaty

#### Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

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

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

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v 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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	-
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IS	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	-
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IS	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	-
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IS	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	-

†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.

#### Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

##### *Štúdia STAMPEDE*

V randomizovanej multicentrickej viacstupňovej štúdii s viacerými liečebnými skupinami (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1 776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných skupín:

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

Režim s docetaxelom bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty bol medián celkového prežívania významne dlhší v skupine liečenej docetaxelom ako v skupine so štandardnou liečbou samotnou, medián celkového

prežívania bol o 19 mesiacov dlhší pri pridaní docetaxelu k štandardnej liečbe (HR = 0,76, 95 % IS = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>b</sup> Prežívanie bez zlyhania: čas od randomizácie do prvého zaznamenania aspoň jedného: biologické zlyhanie (definované ako zvýšenie PSA o 50 % nad 24-týždňovým nadir a nad 4 ng/ml a potvrdené retestom alebo liečbou); progresia lokálne, v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach, udalosti spojené so skeletom; alebo smrť kvôli karcinómu prostaty.

### Štúdia CHAARTED

V randomizovanej multicentrickej štúdii (CHAARTED) fázy III sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného na začiatku androgénnej deprivácie terapie (ADT) u pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 790 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do 2 liečebných skupín.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel +ADT	ADT samotná
Počet pacientov	397	393
Medián celkového prežívania (mesiace)		
Všetci pacienti	57,6	44,0
95 % IS	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,47-0,80)	--
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	--
Prežívanie bez progresie		
Medián (mesiace)	19,8	11,6
95% IS	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravené hazard ratio	0,60	--
95 % IS	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P < 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 6 mesiacoch – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 12 mesiacoch – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,2	11,7
95 % IS	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,51-0,72)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do klinickej progresie <sup>c</sup>		
Medián (mesiace)	33,0	19,8
95 % IS	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,50-0,75)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

\* p-hodnota na deskriptívny účel

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

<sup>b</sup> Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty = čas od randomizácie do progresie PSA alebo klinickej progresie (t.j. nárast symptomatických kostných metastáz, progresia podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) alebo klinického zhoršenia kvôli karcinómu podľa názoru skúšajúceho), podľa toho, čo nastane skôr.

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

### Adenokarcinóm žalúdka

Ukutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)

(750 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) a 5-fluóruuracilom (1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP ( $p = 0,0004$ ) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie ( $p = 0,0201$ ) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,473 (1,189 - 1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)
2-ročný odhad (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,293 (1,041 - 1,606) 0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresia ochorenia ako 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 (TAX 323)  
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX 323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO bol 0 alebo 1 a boli randomizovaní do jednej alebo do dvoch skupín liečby. Pacienti v skupine s docetaxelom dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>, po

ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25% redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnej skupine dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup>, po ktorej nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25% redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5. deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdii, 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
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) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)



Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Hazard ratio (95 % IS) **p-hodnota	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\*Log-rank test

\*\*\*Chi-kvadrát test

#### Parametre kvality života

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

#### Parametre klinického prínosu

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

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

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

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

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme 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 zväziť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdií, 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 % redukciiu 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

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 viacnásobné porovnanie

\*\*\*Chi-kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnanie

NA-neaplikovateľné

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po podaní dávky 20 – 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkompartimentovému farmakokinetickému modelu s polčasmi pre fázu alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdiu na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

### Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinovej infúzii sa dosiahla stredná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcou AUC 4,6 h. µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribučný objem v rovnovážnom stave 113 l. Interindividuálna variabilita celotelového klírnsu bola približne 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

### Eliminácia

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Vek a pohlavie*

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

#### *Porucha funkcie pečene*

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, ktoré svedčili o miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie pečene (ALT, AST ≥ 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou ≥ 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

#### *Retencia tekutín*

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

### Kombinovaná liečba

#### *Doxorubicín*

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu 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<sub>max</sub> a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

#### *Cisplatina*

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

#### *Cisplatina a 5-fluóruracil*

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

#### *Prednizón a dexametazón*

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

#### *Prednizón*

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 80  
Bezvodý etanol  
Bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka  
2 roky.

#### Po otvorení injekčnej liekovky

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

#### Po pridaní do vaku s infúznym roztokom

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite.

Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Okrem toho, pri vakoch bez PVC, bola fyzická a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní stanovená až do 48 hodín, ak sa uchováva pri teplote medzi 2 °C až 8 °C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

6 ml injekčná liekovka obsahujúca 6 ml koncentráту je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a červeným vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

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

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

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

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

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

Ak sú injekčné liekovky uchovávané v chladničke, pred použitím nechajte požadované množstvo liekoviek DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu postáť 5 minút pri teplote do 25 °C. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

Požadovaný objem infúzneho koncentrátu **DOCETAXEL KABI** sa musí vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.

Pripravený roztok v infúznom vaku, uchovávaný pri teplote do 25 °C, sa má spotrebovať do 6 hodín vrátane jednej hodiny podávania intravenózneho infúzie.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa má infúzny koncentrát DOCETAXEL KABI pred použitím vizuálne skontrolovať a roztoky obsahujúce zrazeniny sa majú znehodnotiť.

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa znehodnotiť.

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

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/002

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

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. februára 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.

Jedna 8 ml injekčná liekovka obsahuje 160 mg docetaxelu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s infúznym koncentrátom obsahuje 4 ml bezvodého etanolu (3,16 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

#### Karcinóm prostaty

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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho, alebo s prednizolónom alebo bez neho, je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

#### Adenokarcinóm žalúdka

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

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

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

#### Dávkovanie

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

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

Odporúčaná premedikácia pre hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné užitie prednizónu alebo prednizolónu, je dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

Docetaxel sa podáva vo forme 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/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky počas liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>).



V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnej klinickej štúdií sa iniciálna infúzia docetaxelu podala v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali ihneď ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinóm prostaty

##### *Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty*

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

##### *Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

#### Adenokarcinóm žalúdka

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

#### Karcinóm hlavy a krku

Pacientom sa musí podať premedikácia antiemetikami a dostatočná hydratácia (pred a po podaní cisplatiny). 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 (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)  
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neresekovateľným, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

### Úprava dávky počas liečby

#### Všeobecne

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

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> dlhšie ako jeden týždeň alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup>, a/alebo zo 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m<sup>2</sup>, musí sa liečba prerušiť.

#### Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Má sa zvážiť primárna profylaxia 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### V kombinácii s cisplatinou

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

#### V kombinácii s kapecitabínom

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

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

#### V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na  $> 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na  $> 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu (pozri časť 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka stupeň 3	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Hnačka stupeň 4	Prvá epizóda: znížte dávky docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: prerušte liečbu.

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

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť DOCETAXEL KABI pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Podávanie DOCETAXEL KABI v pediatrickej populácii sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

##### Staršie osoby

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

##### Spôsob podávania

Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>.

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

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

##### Hematológia

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

Pri ťažkej neutropénii ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> počas siedmich alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF sa majú dôsledne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

##### Gastrointestinálne reakcie

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

##### Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak 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. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali reakciu z precitlivenosti

na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku reakcie z precitlivenosti na docetaxel vrátane závažnejšej reakcie z precitlivenosti. Títo pacienti musia byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

### Kožné reakcie

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

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažnej kožnej manifestácie a majú byť starostlivo monitorovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa zväziť ukončenie liečby docetaxelom.

### Retencia tekutín

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

### Poruchy dýchacej sústavy

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

Ak sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, okamžite vyšetrení a príslušne liečení. 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 zväziť.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m<sup>2</sup>, ktorí majú hladiny sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN v spojení s hladinami alkalickej fosfatázy vyššími ako 2,5-násobok ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov akými sú toxické úmrtie, vrátane sepsy a gastrointestinálneho krvácania, ktoré môžu byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu a hodnoty PT sa majú stanoviť pred začatím terapie a pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

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

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

## Nervový systém

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

## Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom sa pozorovalo zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa má počas liečby ďalej monitorovať (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia, vrátane ventrikulárnej tachykardie (niekedy fatálna) (pozri časť 4.8).

Odporúča sa základné kardiologické vyšetrenie.

## Poruchy oka

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

## Druhé primárne malignity

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

## Syndróm lýzy tumoru

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

## Ostatné

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

Súbežnému použitiu docetaxelu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol) sa má predísť (pozri časť 4.5).

## Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

### Komplikovaná neutropénia

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

### Gastrointestinálne reakcie

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

### Kongestívne srdcové zlyhávanie (CHF)

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

### Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

### Staršie osoby

#### Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

#### Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z 333 pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne v štúdiu karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere  $\geq 10\%$  vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

#### Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty

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

#### Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z 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 osôb v porovnaní s mladšími pacientmi. 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 pacientmi. Staršie osoby liečené TCF sa majú dôsledne monitorovať.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,16 g alkoholu (etanolu) v každých 8 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pre osoby závislé od alkoholu.

Treba vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek podáva zvyčajne pomaly počas 1 hodiny, môžu sa účinky alkoholu znížiť.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nepriaznivé účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nezrelou metabolickou kapacitou.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa v dôsledku zníženého metabolizmu môže zvýšiť výskyt docetaxelom vyvolaných nežiaducich reakcií. Ak nie je možné predísť súbežnému použitiu so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), je počas liečby so silným inhibítorom CYP3A4 opodstatnené starostlivé klinické sledovanie a môže byť vhodné upraviť dávku docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientmi viedlo súbežné podávanie docetaxelu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, k významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a prednizón je známy indukciou CYP3A4. Nepozoroval sa žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

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

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

##### Gravidita



Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov. Docetaxel, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá, môže mať škodlivé účinky na plod, keď sa podáva počas gravidity. Preto sa počas gravidity docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

### Dojčenie

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

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX327), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1 276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (stupeň 3 = G3; stupeň 3-4 = G3/4; stupeň 4 = G4) a termínov COSTART a MedDRA. Frekvencie výskytu sa definujú ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

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

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

#### Poruchy imunitného systému

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

#### Poruchy nervového systému

Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne závažné neurosenzorické znaky sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické udalosti sa prejavujú najmä 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, najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne a pozostávali z hyperpigmentácie, zápalu, sčervenania alebo vysušenia kože, flebitídy alebo extravazácie a opuchu žily.

Retencia tekutín zahŕňa periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa zvyčajne objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechtov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %) Asténia (závažná	Reakcie v mieste podania infúzie Nekardiálna bolesť na	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
	v 11,2 %) Bolesť	hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

*Poruchy nervového systému*

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

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Medián kumulatívnej dávky do ukončenia liečby bol vyšší ako 1 000 mg/m<sup>2</sup> a medián času do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (rozmedzie 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (medián kumulatívnej dávky: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 54,2 % G4) Anémia (v 10,8 % G3/4) Trombocytopenia (v 1,7 % G4)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická	Periférna motorická

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
	neuropatia (v 0,8 % G3/4)	neuropatia (v 2,5 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 3,3 % G3/4) Stomatitída (v 1,7 % G3/4) Vracanie (v 0,8 % G3/4) Hnačka (v 1,7 % G3/4)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 0,8 % G3/4)	Poruchy nechtov (závažné v 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 12,4 %) Retencia tekutín (závažná v 0,8 %) Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 91,7 % G4) 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		Zlyhanie srdca Arytmia (nezávažná)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %) Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
	Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Horúčka (v 1,2 % G3/4)	Reakcia 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
	Bolesť hlavy Dysgeúzia Hypestézia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Faryngolaryngeálna bolesť Nazofaryngitída Dyspnoe Kašeľ Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka Zvracanie Zápcha Stomatitída Dyspepsia Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Erytém Vyrážka Poruchy nechtov	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia Bolesť v končatinách Bolesť kosti Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Periférny edém Horúčka Únava Zápal slizníc Bolesť Ochorenie podobné chrípke Bolesť na hrudníku Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hmotnosti	

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

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Symptomatické zlyhanie srdca sa hlásilo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii. 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 kritérií). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s kapecitabínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopenia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závraty Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm ruka-noha (v 24 % G3/4) Alopécia (v 6 % G3/4) Poruchy nechtov (v 2 % G3/4)	Dermatitída Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4) Zmena farby nechtov Onycholýza (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Horúčka (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie hmotnosti Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri metastatickom kastročnej rezistentnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri vysoko rizikovitom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre DCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 12 % G3-4) Anémia Febrilná neutropénia (v 15 % G3-4)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1 % G3-4)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (v 1 % G3-4)

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

<sup>a</sup> zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

*Poruchy nervového systému*

V štúdiu TAX316 sa periférna senzoričná neuropatia začala počas liečby a pretrvávala v období sledovania u 84 pacientov (11,3 %) v skupine TAC a u 15 pacientov (2 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 8 rokov) bola pozorovaná periférna senzoričná neuropatia u 10 pacientov (1,3 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v skupine FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzoričná neuropatia, ktorá sa začala počas liečby, pretrvávala v sledovanom období u 10 pacientov (1,9 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC. Po ukončení obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná periférna senzoričná neuropatia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v skupine FAC vyvinulo kongestívne srdcové zlyhávanie. Na konci obdobia sledovania (aktuálny medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient v skupine TAC nemal CHF a 1 pacient v skupine TAC zomrel z dôvodu dilatovanej kardiomyopatie a pozorovalo sa pretrvávajúce CHF u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián sledovania 8 rokov) sa pretrvávajúca alopecia, ktorá sa začala počas liečby pozorovalo u 29 pacientov (3,9 %) v skupine TAC a u 16 pacientov (2,2 %) v skupine FAC.

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

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

V štúdiu TAX316 sa začala amenorea počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, bola hlásená u 202 zo 744 pacientov TAC (27,2 %) a 125 z 736 pacientov v skupine FAC (17,0 %). U 121 zo 744 pacientov v skupine TAC (16,3 %) a 86 pacientov v skupine FAC (11,7 %) sa pozorovala amenorea na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov).

V štúdiu GEICAM 9805, amenorea, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovalo jej pokračovanie u 18 pacientov (3,4 %) v skupine TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná amenorea u 7 pacientov (1,3 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa začal počas liečby a pokračoval v sledovanom období po ukončení chemoterapie u 119 zo 744 pacientov v skupine TAC (16,0%) a u 23 zo 736 pacientov v skupine FAC (3,1 %). Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8

rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v skupine TAC (2,6 %) a u 4 pacientov v skupine FAC (0,5 %).

V štúdiu TAX316 bol hlásený lymfedém, ktorý sa začal počas liečby a pretrvával do obdobia sledovania po skončení chemoterapie, u 11 zo 744 pacientov v skupine TAC (1,5 %) a u 1 zo 736 pacientov v skupine FAC (0,1 %). Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozoroval lymfedém u 6 pacientov v skupine TAC (0,8 %) a u 1 pacienta v skupine FAC (0,1 %).

V štúdiu TAX316 sa hlásila asténia, ktorá sa začala počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, u 236 zo 744 pacientov v skupine TAC (31,7 %) a u 180 zo 736 pacientov v skupine FAC (24,5 %). Na konci obdobia sledovania (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovala asténia u 29 pacientov v skupine TAC (3,9 %) a u 16 pacientov v skupine FAC (2,2 %).

V štúdiu GEICAM 9805 periférny edém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 4 pacientov (0,8 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient (0 %) v skupine TAC nemal periférny edém a pozorovalo sa, že pokračuje u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC. Lymfedém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 5 pacientov (0,9 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo, že lymfedém pokračuje u 4 pacientov (0,8 %) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

Asténia, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovala u 12 pacientov (2,3 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC. Po ukončení sledovaného obdobia sa pozorovala asténia u 2 pacientov (0,4 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC.

#### *Akútna leukémia/Myelodysplastický syndróm*

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

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu GEICAM 9805 sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2 %) pacientov v skupine TAC. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov v skupine 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 skupine TAC – GEICAM štúdie.

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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) Trombocytopenia (v 8,8 % G3/4) Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna sensorická neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závraty (v 2,3 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (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 nechtov (v 0,7 % G3/4) Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4) Horúčka (v 2,3 % G3/4) Retencia tekutín (závažná/život ohrozujúca: 1 %)	

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme hlavy a krku pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 6,3 % G3/4) Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 0,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,3 % G3/4) Anémia (v 9,2 % G3/4) Trombocytopenia (v 5,2 % G3/4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia Periférna senzoričná neuropatia (v 0,6 % G3/4)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Ischémia myokardu (v 1,7 % G3/4)	Arytmia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy ciev		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)	



<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 3,4 % G3/4) Horúčka (v 0,6 % G3/4) Retencia tekutín Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,6 % G3/4)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 83,5 % G3/4) Anémia (v 12,4 % G3/4) Trombocytopénia (v 4,0 % G3/4) 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 senzoričná neuropatia (v 1,2 % G3/4)	Závraty (v 1,2 % 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)	Dyspepsia (v 0,8 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 1,2 % G3/4)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
	Vracanie (v 8,4 % G3/4) Hnačka (v 6,8 % G3/4) Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (v 12,0 % G3/4) Zápcha	Gastrointestinálne krvácanie (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4) Svrbivá 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) Horúčka (v 3,6 % G3/4) Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4) Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti		Zvýšenie hmotnosti

#### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

##### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

##### *Poruchy imunitného systému*

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

V prípade docetaxelu boli hlásené reakcie z precitlivenosti (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonali reakcie z precitlivenosti na paklitaxel.

##### *Poruchy nervového systému*

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

##### *Poruchy oka*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky vyskytli počas podávania infúzie a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení podávania infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu, ktorá má

za následok nadmerné slzenie. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane komorovej tachykardie (frekvencia neznáma), niekedy smrteľná.

#### *Poruchy ciev*

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

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

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

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy, vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma).

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dehydratácie ako dôsledku gastrointestinálnych príhod vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie. Zaznamenali sa zriedkavé prípady nepriechodnosti čriev a intestinálnej obštrukcie.

#### *Poruchy pečene a žľových ciest*

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

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Hlásili sa prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

Hlásila sa renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne v 20 % týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako je súbežná liečba nefrotoxicými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

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

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

V mieste predchádzajúcej extravazácie bola pozorovaná reakcia vyvolaná v mieste vpichu injekcie (recidíva kožnej reakcie v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní docetaxelu na inom mieste) (frekvencia neznáma).

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

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Boli hlásené prípady nerovnováhy elektrolytov. Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou. Bola pozorovaná hypokaliémia, hypomagneziémia

a hypokalciémia, zvyčajne v spojení s gastrointestinálnymi poruchami a najmä s hnačkou. Bol hlásený syndróm lýzy tumoru, potenciálne fatálny (frekvencia výskytu neznáma).

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxany, ATC kód: L01CD02

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa 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 (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo p-glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Karcinóm prsníka

*DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba*

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS

≥ 80%, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina FAC). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientkam v skupine TAC sa profylakticky podávali antibiotiká – ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu alebo iná ekvivalentná terapia. V oboch skupinách sa pacientkam s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi podával po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne počas obdobia až do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia sa predpísala podľa smerníc príslušných inštitúcií a podala sa 69 % pacientok, 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 prípad DFS 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 skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní o skupinou 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 skupine TAC v porovnaní so skupinou 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 koncovnej 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 pacientov	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
<b>Počet pozitívnych uzlín</b>							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1 - 3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,112	0,2746

\*hazard ratio menšie ako 1 naznačuje, že 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 DOCETAXEL KABI v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1 060 pacientok bolo randomizovaných na

liečbu buď DOCETAXEL KABI v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientok v skupine TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v skupine FAC), ako adjuvantnú liečbu operovateľného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru > 2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek < 35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. DOCETAXEL KABI sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v skupine TAC po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch skupinách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkam, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkam, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po viac ako 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 prípad DFS alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS).

Po mediáne času sledovania 77 mesiacov sa v skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní so skupinou FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré 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 (0,65-1,08), p = 0,1646). Údaje DFS neboli štatisticky významné, ale stále pozitívne smerujúce v prospech TAC.

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

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

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

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

Podskupina pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95 % IS
<b>Celkovo</b>	539	0,68	0,49 – 0,93
<b>Veková kategória 1</b>			
< 50 rokov	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 rokov	279	0,67	0,43 – 1,05
<b>Veková kategória 2</b>			
< 35 rokov	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 rokov	497	0,73	0,52 – 1,01

Podskupina pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95 % IS
<b>Stav hormonálnych receptorov</b>			
Negatívny	195	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47 – 1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v monoterapii*

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.

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

doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (v troch prípadoch nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týždňov a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %,  $p < 0,0001$ ), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňov  $p = 0,0004$ ) a predĺžilo sa celkové prežívanie (11 mesiacov oproti 9 mesiacov,  $p = 0,01$ ).

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

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom*

V jednej veľkej štúdií fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). V oboch režimoch sa lieky podávali v 1. deň každé 3 týždne.

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s trastuzumabom*

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pivotnej štúdií bola



imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tejto štúdií 87 % pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>2</sup>Odhadovaný medián prežívania

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdií bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v skupine s kombináciou docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Medián prežívania bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel objektívnych odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok skúšajúceho) 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 dní (samotný docetaxel).

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

##### *Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s rádioterapiou alebo bez nej*

V štúdií fázy III bol u pacientov po predchádzajúcej liečbe čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňom) a celkové prežívanie signifikantne dlhšie pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> sa v porovnaní s BSC použilo menej morfínových analgetík (p < 0,01), nemorfínových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

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

## DOCETAXEL KABI v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % alebo viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> počas 30 – 60 minút každé tri týždne, na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml/min) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne.

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, mediáne času do progresie, pomere odpovedí pre dve skupiny štúdie (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie:

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>Štatistická analýza</b>
<b>Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ):</b>			
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]
<b>Medián času do progresie ochorenia (týždne):</b>	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]
<b>Celkový pomer odpovedí (%):</b>	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]

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

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

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

### Karcinóm prostaty

#### Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

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

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

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v 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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	-
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IS	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	-
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IS	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	-
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IS	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	-

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

\*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

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

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

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

### Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

#### *Štúdia STAMPEDE*

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

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

Režim s docetaxelom bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>b</sup> Prežívanie bez zlyhania: čas od randomizácie do prvého zaznamenania aspoň jedného: biologické zlyhanie (definované ako zvýšenie PSA o 50 % nad 24-týždňovým nadir a nad 4 ng/ml a potvrdené retestom alebo liečbou); progresia lokálne, v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach, udalosti spojené so skeletom; alebo smrť kvôli karcinómu prostaty.

### Štúdia CHAARTED

V randomizovanej multicentrickej štúdii (CHAARTED) fázy III sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného na začiatku androgénnej deprivácie terapie (ADT) u pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty. Celkovo 790 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do 2 liečebných skupín.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel +ADT	ADT samotná
Počet pacientov	397	393
Medián celkového prežívania (mesiace)		
Všetci pacienti	57,6	44,0
95 % IS	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,47-0,80)	--
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	--
Prežívanie bez progresie		
Medián (mesiace)	19,8	11,6
95% IS	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravené hazard ratio	0,60	--
95 % IS	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P < 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 6 mesiacoch – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 12 mesiacoch – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,2	11,7
95 % IS	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,51-0,72)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do klinickej progresie <sup>c</sup>		
Medián (mesiace)	33,0	19,8
95 % IS	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,50-0,75)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

\* p-hodnota na deskriptívny účel

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

<sup>b</sup> Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty = čas od randomizácie do progresie PSA alebo klinickej progresie (t.j. nárast symptomatických kostných metastáz, progresia podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) alebo klinického zhoršenia kvôli karcinómu podľa názoru skúšajúceho), podľa toho, čo nastane skôr.

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

### Adenokarcinóm žalúdka

Ukutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)

(750 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) a 5-fluóracilom (1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP ( $p = 0,0004$ ) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie ( $p = 0,0201$ ) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,473 (1,189 - 1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)
2-ročný odhad (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,293 (1,041 - 1,606) 0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresia ochorenia ako 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 (TAX 323)  
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX 323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO bol 0 alebo 1 a boli randomizovaní do jednej alebo do dvoch skupín liečby. Pacienti v skupine s docetaxelom dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>, po

ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ( $\geq 25\%$  redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnej skupine dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup>, po ktorej nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ( $\geq 25\%$  redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5. deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdiu, 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 neoperateľným lokálne pokročilým SCCHN („Intent-to-Treat“ analýza)

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
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) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Hazard ratio (95 % IS)	0,72 (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 (TAX 324)

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

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme 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 zväziť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdií, 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 % redukcii 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

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	

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95% IS)	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
***p-hodnota	0,209	

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

\*neupravený log-rank test

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

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

NA-neaplikovateľné

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po podaní dávky 20 – 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkompartmentovému farmakokinetickému modelu s polčasmi pre fázu alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdií na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

## Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinovej infúzii sa dosiahla stredná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcou AUC 4,6 h. µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribučný objem v rovnovážnom stave 113 l. Interindividuálna variabilita celotelového klírnsu bola približne 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

## Eliminácia

U troch pacientov s karcinómom sa uskutočnili štúdie s docetaxelom s označeným uhlíkom <sup>14</sup>C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom aj stolicou, a to po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, 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 a veľmi malé množstvo sa vylúčilo vo forme nezmeneného liečiva.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Vek a pohlavie*

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

### *Porucha funkcie pečene*

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, ktoré svedčili o miernej alebo stredne závažnej poruche funkcie pečene (ALT, AST ≥ 1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou ≥ 2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27 % (pozri časť 4.2).

### *Retencia tekutín*

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

## Kombinovaná liečba

### *Doxorubicín*

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu 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<sub>max</sub> a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

### *Cisplatina*

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

### *Cisplatina a 5-fluóruracil*

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

### *Prednizón a dexametazón*

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

### *Prednizón*

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Polysorbát 80  
Bezvodý etanol  
Bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorená injekčná liekovka

2 roky.

#### Po otvorení injekčnej liekovky

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

#### Po pridaní do vaku s infúznym roztokom

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite.

Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Okrem toho, pri vakoch bez PVC, bola fyzická a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní stanovená až do 48 hodín, ak sa uchováva pri teplote medzi 2 °C až 8 °C.

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

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

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka obsahujúca 8 ml koncentráta je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a žltým vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

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

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

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

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

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

Ak sú injekčné liekovky uchovávané v chladničke, pred použitím nechajte požadované množstvo liekoviek DOCETAXEL KABI infúzneho koncentráta postáť 5 minút pri teplote do 25 °C. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentráta DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentráta DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

Požadovaný objem infúzneho koncentráta **DOCETAXEL KABI** sa musí vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.

Pripravený roztok v infúznom vaku, uchovávaný pri teplote do 25 °C, sa má spotrebovať do 6 hodín vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa má infúzny koncentrát DOCETAXEL KABI pred použitím vizuálne skontrolovať a roztoky obsahujúce zrazeniny sa majú znehodnotiť.

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa znehodnotiť.

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

požiadavkami.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/003

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

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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.

Jedna 9 ml injekčná liekovka obsahuje 180 mg docetaxelu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s infúznym koncentrátom obsahuje 4,5 ml bezvodého etanolu (3,55 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

#### Karcinóm prostaty

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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s androgénnou deprivačnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho, alebo s prednizolónom alebo bez neho, je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

#### Adenokarcinóm žalúdka

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom je indikovaný na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku.

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

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

#### Dávkovanie

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

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

Odporúčaná premedikácia pre hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné užitie prednizónu alebo prednizolónu, je dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Na zníženie rizika hematologických toxicít sa môže profylakticky použiť G-CSF.

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

#### Karcinóm prsníka

V adjuvantnej liečbe operovateľného karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s negatívnymi uzlinami sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu podaná 1 hodinu po doxorubicíne podanom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide podanom v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch (TAC režim) (pozri tiež Úprava dávky počas liečby). Na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii. V prvej línii sa podáva 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu každé 3 týždne, trastuzumab sa podáva týždenne. V pivotnej klinickej štúdií sa iniciálna infúzia docetaxelu podala v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali ihneď ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu si pozrite v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

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

#### Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinóm prostaty

##### *Metastatický kastročne rezistentný karcinóm prostaty*

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

##### *Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty*

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

#### Adenokarcinóm žalúdka

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

#### Karcinóm hlavy a krku

Pacientom sa musí podať premedikácia antiemetikami a dostatočná hydratácia (pred a po podaní cisplatiny). 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 (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatiny ako 1-hodinová infúzia v deň 1, potom nasleduje 750 mg/m<sup>2</sup> 5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 4 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať rádioterapiu.
- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)  
Na indukčnú liečbu pacientov s lokálne pokročilým (technicky neresekovateľným, malá pravdepodobnosť chirurgickej liečby a s cieľom zachovania orgánu) skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) je odporúčaná dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> ako 1-hodinová intravenózna infúzia v deň 1, potom nasleduje cisplatina v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup>/deň ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.



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

### Úprava dávky počas liečby

#### Všeobecne

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

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> dlhšie ako jeden týždeň alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup>, a/alebo zo 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m<sup>2</sup>, musí sa liečba prerušiť.

#### Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Má sa zvážiť primárna profylaxia 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

#### V kombinácii s cisplatinou

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

#### V kombinácii s kapecitabínom

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

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

#### V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na  $> 1\,500$  buniek/mm<sup>3</sup> a hladina krvných doštičiek na  $> 100\,000$  buniek/mm<sup>3</sup>. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu (pozri časť 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Hnačka stupeň 3	Prvá epizóda: znížte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: potom znížte dávku docetaxelu o 20 %.
Hnačka stupeň 4	Prvá epizóda: znížte dávky docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizóda: prerušte liečbu.

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

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

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

##### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť DOCETAXEL KABI pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Podávanie DOCETAXEL KABI v pediatrickej populácii sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

##### Staršie osoby

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

##### Spôsob podávania

Pokyny na prípravu a podávanie lieku, pozri časť 6.6.

#### **4.3 Kontraindikácie**

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm<sup>3</sup>.

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

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

##### Hematológia

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

Pri ťažkej neutropénii ( $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup> počas siedmich alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF sa majú dôsledne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8).

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

##### Gastrointestinálne reakcie

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

##### Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto majú byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak 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. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali reakciu z precitlivenosti

na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku reakcie z precitlivenosti na docetaxel vrátane závažnejšej reakcie z precitlivenosti. Títo pacienti musia byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

### Kožné reakcie

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

Počas liečby docetaxelom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažnej kožnej manifestácie a majú byť starostlivo monitorovaní. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, má sa zväziť ukončenie liečby docetaxelom.

### Retencia tekutín

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

### Poruchy dýchacej sústavy

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

Ak sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti majú byť starostlivo sledovaní, okamžite vyšetrení a príslušne liečení. 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 zväziť.

### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m<sup>2</sup>, ktorí majú hladiny sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN v spojení s hladinami alkalickej fosfatázy vyššími ako 2,5-násobok ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov akými sú toxické úmrtie, vrátane sepsy a gastrointestinálneho krvácania, ktoré môžu byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu a hodnoty PT sa majú stanoviť pred začatím terapie a pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

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

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

## Nervový systém

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

## Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom sa pozorovalo zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa má počas liečby ďalej monitorovať (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia, vrátane ventrikulárnej tachykardie (niekedy fatálna) (pozri časť 4.8).

Odporúča sa základné kardiologické vyšetrenie.

## Poruchy oka

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

## Druhé primárne malignity

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

## Syndróm lýzy tumoru

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

## Ostatné

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

Súbežnému použitiu docetaxelu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol) sa má predísť (pozri časť 4.5).

## Ďalšie opatrenia pri použití v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

### Komplikovaná neutropénia

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

### Gastrointestinálne reakcie

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

### Kongestívne srdcové zlyhávanie (CHF)

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

### Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

### Staršie osoby

#### Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

#### Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

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

#### Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty

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

#### Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z 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 osôb v porovnaní s mladšími pacientmi. 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 pacientmi. Staršie osoby liečené TCF sa majú dôsledne monitorovať.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,55 g alkoholu (etanolu) v každých 9 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pre osoby závislé od alkoholu.

Treba vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Pretože sa tento liek podáva zvyčajne pomaly počas 1 hodiny, môžu sa účinky alkoholu znížiť.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k akumulácii etanolu a vyvolať nepriaznivé účinky, najmä u malých detí s nízkou alebo nezrelou metabolickou kapacitou.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa v dôsledku zníženého metabolizmu môže zvýšiť výskyt docetaxelom vyvolaných nežiaducich reakcií. Ak nie je možné predísť súbežnému použitiu so silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), je počas liečby so silným inhibítorom CYP3A4 opodstatnené starostlivé klinické sledovanie a môže byť vhodné upraviť dávku docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientmi viedlo súbežné podávanie docetaxelu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, k významnému zníženiu klirensu docetaxelu o 49 %.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a prednizón je známy indukciou CYP3A4. Nepozoroval sa žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

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

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

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov. Docetaxel, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá, môže mať škodlivé účinky na plod, keď sa podáva počas gravidity. Preto sa počas gravidity docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jasne indikovaný.

### Dojčenie

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

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1 312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX327), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1 276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (stupeň 3 = G3; stupeň 3-4 = G3/4; stupeň 4 = G4) a termínov COSTART a MedDRA. Frekvencie výskytu sa definujú ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.



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

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

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie:

#### Poruchy imunitného systému

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

#### Poruchy nervového systému

Rozvoj závažnej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne závažné neurosenzorické znaky sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické udalosti sa prejavujú najmä 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, najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne a pozostávali z hyperpigmentácie, zápalu, sčervenania alebo vysušenia kože, flebitídy alebo extravazácie a opuchu žily.

Retencia tekutín zahŕňa periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa zvyčajne objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Čo sa týka výskytu a závažnosti je retencia tekutín kumulatívna (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5,7 % G3/4; vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcia spojená s neutropéniou G4 (v 4,6 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 76,4 % G4) Anémia (v 8,9 % G3/4) Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (v 0,2 % G4)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 5,3 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 4,1 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 4 % G3/4) Dysgeúzia (závažná v 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná v 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 5,3 % G3/4) Hnačka (v 4 % G3/4) Nauzea (v 4 % G3/4) Vracanie (v 3 % G3/4)	Zápcha (závažná v 0,2 %) Abdominálna bolesť (závažná v 1 %) Gastrointestinálne krvácanie (závažné v 0,3 %)	Ezofagitída (závažná v 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 5,9 % G3/4) Poruchy nechtov (závažné v 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 1,4 %)	Artralgia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná v 6,5 %) Asténia (závažná v 11,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie Nekardiálna bolesť na hrudníku (závažná v 0,4 %)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 4 %) Vzostup AST G3/4 (< 3 %) Vzostup ALT G3/4 (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

*Poruchy nervového systému*

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

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Medián kumulatívnej dávky do ukončenia liečby bol vyšší ako 1 000 mg/m<sup>2</sup> a medián času do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (rozmedzie 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (medián kumulatívnej dávky: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (medián kumulatívnej dávky: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcie (v 5 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 54,2 % G4) Anémia (v 10,8 % G3/4) Trombocytopenia (v 1,7 % G4)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu	Anorexia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
a výživy		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 0,8 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 2,5 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 3,3 % G3/4) Stomatitída (v 1,7 % G3/4) Vracanie (v 0,8 % G3/4) Hnačka (v 1,7 % G3/4)	Zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Kožné reakcie (v 0,8 % G3/4)	Poruchy nechťov (závažné v 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 12,4 %) Retencia tekutín (závažná v 0,8 %) Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 7,8 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 91,7 % G4) Anémia (v 9,4 % G3/4) Febrilná neutropénia Trombocytopenia (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)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 5 % G3/4) Stomatitída (v 7,8 % G3/4) Hnačka (v 6,2 % G3/4) Vracanie (v 5 % G3/4) Zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,4 %) Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 8,1 %) Retencia tekutín (závažná v 1,2 %) Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (< 2,5 %) Vzostup alkalickej fosfatázy v krvi G3/4 (< 2,5 %)	Vzostup AST G3/4 (< 1 %) Vzostup ALT G3/4 (< 1 %)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri nemalobunkovom karcinóme pľúc pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 5,7 % G3/4)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 51,5 % G4) Anémia (v 6,9 % G3/4) Trombocytopenia (v 0,5 % G4)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 2,5 % G3/4)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy nervového systému	Periférna senzoričná neuropatia (v 3,7 % G3) Periférna motorická neuropatia (v 2 % G3/4)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (v 0,7 % G3/4)	Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		Hypotenzia (v 0,7 % G3/4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzeza (v 9,6 % G3/4) Vracanie (v 7,6 % G3/4) Hnačka (v 6,4 % G3/4) Stomatitída (v 2 % G3/4)	Zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (závažné v 0,7 %) Kožné reakcie (v 0,2 % G3/4)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná v 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná v 9,9 %) Retencia tekutín (závažná v 0,7 %) Horúčka (v 1,2 % G3/4)	Reakcia 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s trastuzumabom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Febrilná neutropénia (vrátane neutropénie spojenej s horúčkou a použitím antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia Boleť hlavy Dysgeúzia Hypestézia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa Faryngolaryngeálna bolesť Nazofaryngitída Dyspnoe Kašeľ Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Hnačka Zvracanie 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 Boleť v končatinách Boleť kosti Boleť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia Periférny edém Horúčka Únava Zápál slizníc Boleť Ochorenie podobné chrípke Boleť na hrudníku Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hmotnosti	

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

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Symptomatické zlyhanie srdca sa hlásilo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0 % pacientov liečených docetaxelom v monoterapii. 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 kritérií). Ale je pravdepodobné že uvedený fakt sa podcenil, pretože docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> 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 zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s kapecitabínom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (v < 1 % G3/4)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 63 % G3/4) Anémia (v 10 % G3/4)	Trombocytopenia (v 3 % G3/4)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 1 % G3/4) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (v 2 % G3/4)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (< 1 % G3/4) Parestézia (< 1 % G3/4)	Závraty Bolesť hlavy (< 1 % G3/4) Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť (v 2 % G3/4)	Dyspnoe (v 1 % G3/4) Kašeľ (< 1 % G3/4) Epistaxa (< 1 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (v 18 % G3/4) Hnačka (v 14 % G3/4) Nauzea (v 6 % G3/4) Vracanie (v 4 % G3/4) Zápcha (v 1 % G3/4) Abdominálna bolesť (v 2 % G3/4) Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha Sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm ruka-noha (v 24 % G3/4) Alopécia (v 6 % G3/4) Poruchy nechtov (v 2 % G3/4)	Dermatitída Vyrážka s erytémom (< 1 % G3/4) Zmena farby nechtov Onycholýza (v 1 % G3/4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (v 2 % G3/4) Artralgia (v 1 % G3/4)	Bolesť v končatinách (< 1 % G3/4) Bolesť chrbta (v 1 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (v 3 % G3/4) Horúčka (v 1 % G3/4) Únava/slabosť (v 5 % G3/4) Periférny edém (v 1 % G3/4)	Letargia Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zníženie hmotnosti Vzostup bilirubínu v krvi G3/4 (v 9 %)



Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri metastatickom kastročnej rezistentnom karcinóme prostaty pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,3 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 32 % G3/4) Anémia (v 4,9 % G3/4)	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 senzorká neuropatia (v 1,2 % G3/4) Dysgeúzia (v 0 % G3/4)	Periférna motorická neuropatia (v 0 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (v 0,6 % G3/4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (v 0,3 % G3/4)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (v 0 % G3/4) Dyspnoe (v 0,6 % G3/4) Kašeľ (v 0 % G3/4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (v 2,4 % G3/4) Hnačka (v 1,2 % G3/4) Stomatitída/Faryngitída (v 0,9 % G3/4) Vracanie (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Poruchy nechtov (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 zoznam nežiaducich reakcií pri vysoko rizikovitom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre DCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 12 % G3-4) Anémia Febrilná neutropénia (v 15 % G3-4)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (v 1 % G3-4)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (v 1 % G3-4)

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

<sup>a</sup> zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme prsníka pri adjuvantnej liečbe DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

*Poruchy nervového systému*

V štúdiu TAX316 sa periférna senzorická neuropatia začala počas liečby a pretrvávala v období sledovania u 84 pacientov (11,3 %) v skupine TAC a u 15 pacientov (2 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 8 rokov) bola pozorovaná periférna senzorická neuropatia u 10 pacientov (1,3 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v skupine FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa začala počas liečby, pretrvávala v sledovanom období u 10 pacientov (1,9 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC. Po ukončení obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná periférna senzorická neuropatia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa v priebehu sledovaného obdobia u 3 pacientov (0,6 %) v skupine TAC a u 3 pacientov (0,6 %) v skupine FAC vyvinulo kongestívne srdcové zlyhávanie. Na konci obdobia sledovania (aktuálny medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient v skupine TAC nemal CHF a 1 pacient v skupine TAC zomrel z dôvodu dilatovanej kardiomyopatie a pozorovalo sa pretrvávajúce CHF u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

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

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián sledovania 8 rokov) sa pretrvávajúca alopecia, ktorá sa začala počas liečby pozorovalo u 29 pacientov (3,9 %) v skupine TAC a u 16 pacientov (2,2 %) v skupine FAC.

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

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

V štúdiu TAX316 sa začala amenorea počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, bola hlásená u 202 zo 744 pacientov TAC (27,2 %) a 125 z 736 pacientov v skupine FAC (17,0 %). U 121 zo 744 pacientov v skupine TAC (16,3 %) a 86 pacientov v skupine FAC (11,7 %) sa pozorovala amenorea na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov).

V štúdiu GEICAM 9805, amenorea, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovalo jej pokračovanie u 18 pacientov (3,4 %) v skupine TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) bola pozorovaná amenorea u 7 pacientov (1,3 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa začal počas liečby a pokračoval v sledovanom období po ukončení chemoterapie u 119 zo 744 pacientov s skupine TAC (16,0%) a u 23 zo 736 pacientov v skupine FAC (3,1 %). Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8

rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v skupine TAC (2,6 %) a u 4 pacientov v skupine FAC (0,5 %).

V štúdiu TAX316 bol hlásený lymfedém, ktorý sa začal počas liečby a pretrvával do obdobia sledovania po skončení chemoterapie, u 11 zo 744 pacientov v skupine TAC (1,5 %) a u 1 zo 736 pacientov v skupine FAC (0,1 %). Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozoroval lymfedém u 6 pacientov v skupine TAC (0,8 %) a u 1 pacienta v skupine FAC (0,1 %).

V štúdiu TAX316 sa hlásila asténia, ktorá sa začala počas liečby a pretrvávala v sledovanom období po ukončení chemoterapie, u 236 zo 744 pacientov v skupine TAC (31,7 %) a u 180 zo 736 pacientov v skupine FAC (24,5 %). Na konci obdobia sledovania (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovala asténia u 29 pacientov v skupine TAC (3,9 %) a u 16 pacientov v skupine FAC (2,2 %).

V štúdiu GEICAM 9805 periférny edém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 4 pacientov (0,8 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC. Na konci obdobia sledovania (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) žiaden pacient (0 %) v skupine TAC nemal periférny edém a pozorovalo sa, že pokračuje u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC. Lymfedém, ktorý sa začal počas liečby, pretrvával v období sledovania u 5 pacientov (0,9 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo, že lymfedém pokračuje u 4 pacientov (0,8 %) v skupine TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v skupine FAC.

Asténia, ktorá sa začala počas liečebného obdobia a pretrvávala v sledovanom období, sa pozorovala u 12 pacientov (2,3 %) v skupine TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v skupine FAC. Po ukončení sledovaného obdobia sa pozorovala asténia u 2 pacientov (0,4 %) v skupine TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v skupine FAC.

#### *Akútna leukémia/Myelodysplastický syndróm*

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

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu GEICAM 9805 sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2 %) pacientov v skupine TAC. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov v skupine 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 skupine TAC – GEICAM štúdie.

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri adenokarcinóme žalúdka pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>
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) Trombocytopenia (v 8,8 % G3/4) Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (v 1,7 % G3/4)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 11,7 % G3/4)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (v 8,7 % G3/4)	Závraty (v 2,3 % G3/4) Periférna motorická neuropatia (v 1,3 % G3/4)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (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 nechtov (v 0,7 % G3/4) Exfoliácia kože (v 0 % G3/4)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 19,0 % G3/4) Horúčka (v 2,3 % G3/4) Retencia tekutín (závažná/život ohrozujúca: 1 %)	

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

*Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií pri karcinóme hlavy a krku pre DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 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		Hypersenzitívnosť (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (v 0,6 % G3/4)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia Periférna senzoričná neuropatia (v 0,6 % G3/4)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labryntu		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		Myalgia (v 0,6 % G3/4)	

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
a spojivového tkaniva			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (v 3,4 % G3/4) Horúčka (v 0,6 % G3/4) Retencia tekutín Edém		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hmotnosti	

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Veľmi časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Časté nežiaduce reakcie</b>	<b>Menej časté nežiaduce reakcie</b>
Infekcie a nákazy	Infekcia (v 3,6 % G3/4)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane novotvarov (cysty a polypy)		Nádorová bolesť (v 1,2 % G3/4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (v 83,5 % G3/4) Anémia (v 12,4 % G3/4) Trombocytopenia (v 4,0 % G3/4) Febrilná neutropénia		
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)	Závraty (v 1,2 % 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	Nauzea (v 13,9 % G3/4)	Dyspepsia (v 0,8 % G3/4)	



Triedy orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté nežiaduce reakcie	Časté nežiaduce reakcie	Menej časté nežiaduce reakcie
traktu	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	Abdominálna bolesť (v 1,2 % G3/4) Gastrointestinálne krvácanie (v 0,4 % G3/4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (v 4,0 % G3/4) Svrbivá 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) Horúčka (v 3,6 % G3/4) Retencia tekutín (v 1,2 % G3/4) Edém (v 1,2 % G3/4)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zníženie hmotnosti		Zvýšenie hmotnosti

#### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

##### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

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

##### *Poruchy imunitného systému*

Zaznamenali sa niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy s fatálnymi následkami. V prípade docetaxelu boli hlásené reakcie z precitlivenosti (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonali reakcie z precitlivenosti na paklitaxel.

##### *Poruchy nervového systému*

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

##### *Poruchy oka*

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky vyskytli počas podávania infúzie a v spojení s hypersenzitívnymi

reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení podávania infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu, ktorá má za následok nadmerné slzenie. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

U pacientov liečených docetaxelom v kombinovaných režimoch vrátane doxorubicínu, 5-fluóruracilu a/alebo cyklofosfamidu bola hlásená ventrikulárna arytmia vrátane komorovej tachykardie (frekvencia neznáma), niekedy smrteľná.

#### *Poruchy ciev*

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

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

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

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy, vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma).

Zaznamenali sa zriedkavé prípady dehydratácie ako dôsledku gastrointestinálnych príhod vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie. Zaznamenali sa zriedkavé prípady nepriechodnosti čriev a intestinálnej obštrukcie.

#### *Poruchy pečene a žľových ciest*

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

#### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, ktorým zvyčajne predchádzal periférny lymfedém. Hlásili sa prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

#### *Poruchy obličiek a močových ciest*

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

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

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

V mieste predchádzajúcej extravazácie bola pozorovaná reakcia vyvolaná v mieste vpichu injekcie (recidíva kožnej reakcie v mieste predchádzajúcej extravazácie po podaní docetaxelu na inom mieste) (frekvencia neznáma).

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

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

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

*Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxany, ATC kód: L01CD02

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa 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 (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo p-glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Karcinóm prsníka

*DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba*

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS  $\geq 80\%$ , vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1 491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (skupina FAC). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientkam v skupine TAC sa profylakticky podávali antibiotiká – ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu alebo iná ekvivalentná terapia. V oboch skupinách sa pacientkam s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi podával po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne počas obdobia až do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia sa predpísala podľa smerníc príslušných inštitúcií a podala sa 69 % pacientok, 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 prípad DFS 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 skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní o skupinou 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 skupine TAC v porovnaní so skupinou 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 pacientov	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
<b>Počet pozitívnych uzlín</b>							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1 - 3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,112	0,2746

\*hazard ratio menšie ako 1 naznačuje, že 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 DOCETAXEL KABI v adjuvantnej liečbe pacientok s operovateľným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1 060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď DOCETAXEL KABI v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientok v skupine TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m<sup>2</sup>, po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientok v skupine FAC), ako adjuvantnú liečbu operovateľného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru > 2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek < 35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. DOCETAXEL KABI sa podával vo forme 1-hodinovej infúzie, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v skupine TAC po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch skupinách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkam, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkam, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po viac ako 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 prípad DFS alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS).

Po mediáne času sledovania 77 mesiacov sa v skupine TAC sa preukázalo signifikantne dlhšie prežívanie bez ochorenia v porovnaní so skupinou FAC. Výskyt relapsov sa znížil o 32 % u pacientok liečených kombináciou TAC v porovnaní s tými, ktoré 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 (0,65-1,08), p = 0,1646). Údaje DFS neboli štatisticky významné, ale stále pozitívne smerujúce v prospech TAC.

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

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

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

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

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

Podskupina pacientok	Počet pacientok v skupine TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95 % IS
<b>Veková kategória 2</b>			
< 35 rokov	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 rokov	497	0,73	0,52 – 1,01
<b>Stav hormonálnych receptorov</b>			
Negatívny	195	0,70	0,45 – 1,10
Pozitívny	344	0,62	0,40 – 0,97
<b>Veľkosť tumoru</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 – 1,10
> 2 cm	254	0,68	0,45 – 1,04
<b>Histologický stupeň</b>			
1. stupeň (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24 – 2,6
2. stupeň	216	0,77	0,46 – 1,3
3. stupeň	259	0,59	0,39 – 0,9
<b>Menopauzálny stav</b>			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40 – 1,00
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47 – 1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruuracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v monoterapii*

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne.

U pacientok po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (52 % oproti 37 %, p = 0,01) a skrátil sa čas do odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňom, p = 0,007), bez vplyvu zostal čas celkového prežívania (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicínu 14 mesiacov, p = 0,38) alebo čas do

progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicínu 23 týždňov,  $p = 0,54$ ). Tri pacientky liečené docetaxelom (2 %) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (v troch prípadoch nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týždňov a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33 % oproti 12 %,  $p < 0,0001$ ), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňov  $p = 0,0004$ ) a predĺžilo sa celkové prežívanie (11 mesiacov oproti 9 mesiacov,  $p = 0,01$ ).

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

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

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s doxorubicínom*

V jednej veľkej štúdií fázy III, do ktorej bolo zaradených 429 pacientov s metastatickou formou choroby bez predchádzajúcej liečby sa porovnával doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AT s doxorubicínom (60 mg/m<sup>2</sup>) v kombinácii s cyklofosfamidom (600 mg/m<sup>2</sup>) (skupina AC). V oboch režimoch sa lieky podávali v 1. deň každé 3 týždne.

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

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

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s trastuzumabom*

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2 a ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorej sa podával docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok predtým podstúpilo adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol

účinný u pacientok bez ohľadu na to, či predtým podstúpili adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pivotalnej štúdií bola imunohistochemia (imunohistochemistry, IHC). Malý počet pacientok bol testovaný použitím fluorescenčnej hybridizácie *in situ* (fluorescence in-situ hybridization, FISH). V tejto štúdií 87 % pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>2</sup>Odhadovaný medián prežívania

#### *DOCETAXEL KABI v kombinácii s kapecitabínom*

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdií bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v skupine s kombináciou docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Medián prežívania bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel objektívnych odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok skúšajúceho) 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 dní (samotný docetaxel).

#### *Nemalobunkový karcinóm pľúc*

##### *Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s rádioterapiou alebo bez nej*

V štúdií fázy III bol u pacientov po predchádzajúcej liečbe čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňom) a celkové prežívanie signifikantne dlhšie pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s „Best Supportive Care (BSC)“. Pomer 1-ročného prežívania bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> sa v porovnaní s BSC použilo menej morfiínových analgetík (p < 0,01), nemorfiínových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapia (p < 0,01).

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



## DOCETAXEL KABI v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1 218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % alebo viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii, s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> počas 30 – 60 minút každé tri týždne, na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml/min) počas 30 – 60 minút každé 3 týždne alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> počas 6 – 10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň, s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne.

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, mediáne času do progresie, pomere odpovedí pre dve skupiny štúdie (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie:

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>Štatistická analýza</b>
<b>Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ):</b>			
Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97.2 % IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie (%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4 % [95 % IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2 % [95 % IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % IS: 0,876; 1,216]
Celkový pomer odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1 % [95 % IS: 0,7; 13,5]

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

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

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

### Karcinóm prostaty

#### Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1 006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

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

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

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v 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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,3624	-
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95 % IS	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	-
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % IS	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	-
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % IS	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	-

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

\*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

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

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

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

### Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

#### *Štúdia STAMPEDE*

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

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

Režim s docetaxelom bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

<sup>b</sup> Prežívanie bez zlyhania: čas od randomizácie do prvého zaznamenania aspoň jedného: biologické zlyhanie (definované ako zvýšenie PSA o 50 % nad 24-týždňovým nadir a nad 4 ng/ml a potvrdené retestom alebo liečbou); progresia lokálne, v lymfatických uzlinách alebo vo vzdialených metastázach, udalosti spojené so skeletom; alebo smrť kvôli karcinómu prostaty.

### Štúdia CHAARTED

V randomizovanej multicentrickej štúdii (CHAARTED) fázy III sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného na začiatku androgénnej deprivácie terapie (ADT) u pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty. Celkovo 790 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do 2 liečebných skupín.

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

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v skupine s docetaxelom v porovnaní s kontrolnou skupinou sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel +ADT	ADT samotná
Počet pacientov	397	393
Medián celkového prežívania (mesiace)		
Všetci pacienti	57,6	44,0
95 % IS	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,47-0,80)	--
p-hodnota <sup>a</sup>	0,0003	--
Prežívanie bez progresie		
Medián (mesiace)	19,8	11,6
95% IS	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravené hazard ratio	0,60	--
95 % IS	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P < 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 6 mesiacoch – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
PSA odpoveď <sup>**</sup> po 12 mesiacoch – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty <sup>b</sup>		
Medián (mesiace)	20,2	11,7
95 % IS	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,51-0,72)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--
Čas do klinickej progresie <sup>c</sup>		
Medián (mesiace)	33,0	19,8
95 % IS	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravené hazard ratio	0,61	--
95 % IS	(0,50-0,75)	--
p-hodnota <sup>a*</sup>	< 0,0001	--

<sup>a</sup> Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

\* p-hodnota na deskriptívny účel

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

<sup>b</sup> Čas do kastrochene rezistentného karcinómu prostaty = čas od randomizácie do progresie PSA alebo klinickej progresie (t.j. nárast symptomatických kostných metastáz, progresia podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) alebo klinického zhoršenia kvôli karcinómu podľa názoru skúšajúceho), podľa toho, čo nastane skôr.

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

### Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnila sa multicentrická, otvorená, randomizovaná klinická štúdia na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálnej junkcie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)

(750 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v 1. deň) a 5-fluóruuracilom (1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v skupine TCF bola 3 týždne a v skupine CF 4 týždne. V skupine TCF bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 6 (v rozmedzí 1 – 16) v porovnaní so skupinou CF, kde bol medián počtu cyklov na jedného pacienta 4 (v rozmedzí 1 – 12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1 % a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP ( $p = 0,0004$ ) v prospech skupiny TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie ( $p = 0,0201$ ) v prospech skupiny TCF so znížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95 % IS)	5,6 (4,86 - 5,91)	3,7 (3,45 - 4,47)
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,473 (1,189 - 1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	9,2 (8,38 - 10,58)	8,6 (7,16 - 9,46)
2-ročný odhad (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % IS) *p-hodnota	1,293 (1,041 - 1,606) 0,0201	
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresia ochorenia ako 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 (TAX 323)  
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX 323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým SCCHN, ktorých výkonnostný stav podľa WHO bol 0 alebo 1 a boli randomizovaní do jednej alebo do dvoch skupín liečby. Pacienti v skupine s docetaxelom dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m<sup>2</sup>, po

ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m<sup>2</sup> denne vo forme kontinuálnej infúzie počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25% redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnej skupine dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m<sup>2</sup>, po ktorej nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď (≥ 25% redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Lokoregionálna liečba radiáciou sa podala buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo vo forme akcelerovaných/hyperfrakcionovaných režimoch rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred rádioterapiou alebo po nej. Pacientom v skupine TPF sa profylakticky podávali antibiotiká, a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní so začiatkom podávania v 5. deň každého cyklu, alebo iná ekvivalentná terapia. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdii, 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 neoperateľným lokálne pokročilým SCCHN („Intent-to-Treat“ analýza)

<b>Koncový ukazovateľ</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
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) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)

Koncový ukazovateľ	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Hazard ratio (95 % IS)	0,72 (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 (TAX 324)

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

Po indukčnej chemoterapii s minimálnym intervalom 3 týždne podanej najneskôr 8 týždňov od začiatku posledného cyklu (od 22. do 56. dňa posledného cyklu) sa pacientom v oboch liečebných skupinách počas 7 týždňov podávala CRT. Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) vo forme 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 zväziť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetkým pacientom v skupine s docetaxelom sa profylakticky podávali antibiotiká. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto štúdií, 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 % redukcii 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 („Intent-to-Treat“ analýza)

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 viacnásobné porovnania

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

NA-neaplikovateľné

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po podaní dávky 20 – 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkompartimentovému farmakokinetickému modelu s polčasmi pre fázu alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdiu na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

### Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinovej infúzii sa dosiahla stredná hodnota maximálnej plazmatickej koncentrácie 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcou AUC 4,6 h. µg/ml. Stredná hodnota pre



celotelový klírens bola 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribučný objem v rovnovážnom stave 113 l. Interindividuálna variabilita celotelového klírnsu bola približne 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

#### Eliminácia

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Vek a pohlavie*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

U malého počtu pacientov (n = 23) s biochemickými hodnotami, ktoré svedčili o miernej alebo stredne závažnej poruche 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 miernou až stredne závažnou retenciou tekutín. Údaje týkajúce sa pacientov so závažnou retenciou tekutín nie sú k dispozícii.

#### Kombinovaná liečba

##### *Doxorubicín*

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu 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<sub>max</sub> a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

##### *Cisplatina*

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

##### *Cisplatina a 5-fluóruracil*

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

##### *Prednizón a dexametazón*

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

##### *Prednizón*

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Polysorbát 80  
Bezvodý etanol  
Bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka  
2 roky.

Po otvorení injekčnej liekovky  
Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Po pridaní do vaku s infúznym roztokom  
Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite.

Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Okrem toho, pri vakoch bez PVC, bola fyzická a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní stanovená až do 48 hodín, ak sa uchováva pri teplote medzi 2 °C až 8 °C.

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

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 ml injekčná liekovka obsahujúca 9 ml koncentráta je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a oranžovým vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite.

Ak sú injekčné liekovky uchovávané v chladničke, pred použitím nechajte požadované množstvo liekoviek DOCETAXEL KABI infúzneho koncentráту postáť 5 minút pri teplote do 25 °C. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentráту DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentráту DOCETAXEL KABI použitím kalibrovanej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

Požadovaný objem infúzneho koncentráту **DOCETAXEL KABI** sa musí vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.

Pripravený roztok v infúznom vaku, uchovávaný pri teplote do 25 °C, sa má spotrebovať do 6 hodín vrátane jednej hodiny podávania intravenózneho infúzie.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa má infúzny koncentrát DOCETAXEL KABI pred použitím vizuálne skontrolovať a roztoky obsahujúce zrazeniny sa majú znehodnotiť.

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa znehodnotiť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. mája 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. februára 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemecko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA 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 vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

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).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA KARTÓNOVÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.  
Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa), bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 20 mg/1 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pripravené na prídanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

docetaxel

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

20 mg/1 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA KARTÓNOVÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.  
Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 80 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa), bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 80 mg/4 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Prípravené na pridanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

docetaxel

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

80 mg/4 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA KARTÓNOVÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát

docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.  
Každá 6 ml injekčná liekovka obsahuje 120 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa), bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 120 mg/6 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pripravené na prídanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát

docetaxel

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

120 mg/6 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA KARTÓNOVÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.  
Každá 8 ml injekčná liekovka obsahuje 160 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa), bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 160 mg/8 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pripravené na pridanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát

docetaxel

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

160 mg/8 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA KARTÓNOVÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát

docetaxel

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg bezvodého docetaxelu.  
Každá 9 ml injekčná liekovka obsahuje 180 mg docetaxelu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa), bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 180 mg/9 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pripravené na pridanie do infúzneho roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie

Injekčná liekovka na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxická látka

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/770/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným kódom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát

docetaxel

Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

180 mg/9 ml

**6. INÉ**

Cytotoxická látka

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### DOCETAXEL KABI 20 mg/1 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, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI
3. Ako používať DOCETAXEL KABI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa**

Názov tohto lieku je DOCETAXEL KABI. Spoločný názov je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Lekár predpisuje DOCETAXEL KABI na liečbu karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc), karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka alebo karcinómu hlavy a krku:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- Na liečbu skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, možno DOCETAXEL KABI podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI**

##### **Nepoužívajte DOCETAXEL KABI**

- ak ste alergický (precitlivený) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

## Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s DOCETAXEL KABI vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatok krviniek a či vám správne pracuje pečeň. V prípade porúch týkajúcich sa bielych krviniek sa môže objaviť pridružená horúčka alebo infekcie.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste mali alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním DOCETAXEL KABI absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych (užívaných ústami) kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní DOCETAXEL KABI. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii DOCETAXEL KABI, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh, alebo zvýšenie telesnej hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby DOCETAXEL KABI boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP):

- Medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou DOCETAXELOM KABI.

DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou, alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

## Iné lieky a DOCETAXEL KABI

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov. Poradte sa so svojím lekárom, alebo lekárnikom ak užívate iné lieky.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že DOCETAXEL KABI alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa svojím lekárom.

DOCETAXEL KABI sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože DOCETAXEL KABI môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s DOCETAXEL KABI nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči DOCETAXELOM KABI nesmiete nepočat' dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

### **DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol).**

Tento liek obsahuje 395 mg alkoholu (etanolu) v každom 1 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto lieku pravdepodobne ovplyvní deti. Tieto účinky môžu zahŕňať ospalosť a zmeny správania. Môže to ovplyvniť ich schopnosť sústrediť sa zúčastniť sa fyzických aktivít.

Ak máte problémy s epilepsiou, alebo s pečeňou, poradte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poradte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

## **3. Ako používať DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vám podá zdravotnícky pracovník.

### **Odporúčaná dávka**

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrujúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m<sup>2</sup>) a určí dávku, ktorú máte dostať.

## Spôsob a cesta podania

DOCETAXEL KABI vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

## Frekvencia podávania

Infúziu máte zvyčajne dostávať raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na DOCETAXEL KABI vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolestivé miesta v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit mravčenia a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky pri podávaní samotného DOCETAXEL KABI sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolestivé miesta v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť vedľajších účinkov pri DOCETAXEL KABI sa môže zvýšiť, keď sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať tiež alergickú reakciu na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

Medzi infúziami DOCETAXEL KABI 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 sa u vás objaví, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo mravčenie, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy

- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- dýchavičnosť
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolestivé miesta v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví). V niektorých prípadoch (frekvencia nie je známa) sa pozorovala trvalá strata vlasov.
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidiel na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- poškodenie sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- sucho v ústach
- ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup hladín pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- kožné reakcie v mieste vpichu, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (ide o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

**Zriedkavé** (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia neznáma); prederavenie čreva.

**Frekvencia neznáma** (častosť 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 v pľúcach s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)

- ventrikulárna arytmia alebo ventrikulárna tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelný a/alebo rýchly tep srdca, ťažká dýchavičnosť, závrat a/ alebo mdloby). Niektoré z týchto príznakov môžu byť vážne. Ak sa toto stane okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- reakcie v mieste vpichu na mieste predchádzajúcej reakcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgier, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov)
- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgier sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčnú liekovku použite ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

Liek použite ihneď po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemá sa prekročiť doba uchovávania 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodiny podávania infúzie.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje DOCETAXEL KABI**

- Liečivo je bezvodý docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá DOCETAXEL KABI a obsah balenia**

DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

6 ml injekčná liekovka obsahujúca 1 ml koncentrátu je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a zeleným vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľa obsahuje 1 ml koncentrátu (20 mg docetaxelu).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

### **Výrobca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY.**

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

## NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

---

*Je dôležité, aby ste si pred prípravou DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.*

### Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml infúzneho koncentrátu.
- Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem infúzneho koncentrátu sa má vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa musí infúzny roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.



Likvidácia:

Všetky materiály použité na riedenie a podávanie sa majú zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## Písomná informácia pre používateľa

### DOCETAXEL KABI 80 mg/4 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, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI
3. Ako používať DOCETAXEL KABI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa**

Názov tohto lieku je DOCETAXEL KABI. Spoločný názov je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxany.

Lekár predpisuje DOCETAXEL KABI na liečbu karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc), karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka alebo karcinómu hlavy a krku:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- Na liečbu skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, možno DOCETAXEL KABI podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI**

##### **Nepoužívajte DOCETAXEL KABI**

- ak ste alergický (precitlivený) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

## Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s DOCETAXEL KABI vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatok krviniek a či vám správne pracuje pečeň. V prípade porúch týkajúcich sa bielych krviniek sa môže objaviť pridružená horúčka alebo infekcie.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste mali alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním DOCETAXEL KABI absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní DOCETAXEL KABI. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii DOCETAXEL KABI, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh, alebo zvýšenie telesnej hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby DOCETAXEL KABI boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP):

- Medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou DOCETAXELOM KABI.

DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

## Iné lieky a DOCETAXEL KABI

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov. Poradte sa so svojím lekárom, alebo lekárnikom ak užívate iné lieky.

Ak teraz (po)užívate alebo ste v poslednom čase (po)užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že DOCETAXEL KABI alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa svojím lekárom.

DOCETAXEL KABI sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože DOCETAXEL KABI môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s DOCETAXEL KABI nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči DOCETAXELOM KABI, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

### **DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol).**

Tento liek obsahuje 1,58 mg alkoholu (etanolu) v každých 4 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto lieku pravdepodobne ovplyvní deti. Tieto účinky môžu zahŕňať ospalosť a zmeny správania. Môže to ovplyvniť ich schopnosť sústrediť sa zúčastniť sa fyzických aktivít.

Ak máte problémy s epilepsiou, alebo s pečňou, poradte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poradte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

## **3. Ako používať DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vám podá zdravotnícky pracovník.

### **Obvyklá dávka**

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m<sup>2</sup>) a určí dávku, ktorú máte dostať.

### **Spôsob a cesta podania**

DOCETAXEL KABI vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

### **Frekvencia podávania**

Infúziu máte zvyčajne dostávať raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na DOCETAXEL KABI vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolestivé miesta v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit mravčenia a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky pri podávaní samotného DOCETAXEL KABI sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolestivé miesta v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť vedľajších účinkov pri DOCETAXEL KABI sa môže zvýšiť, keď sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať tiež alergickú reakciu na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

Medzi infúziami DOCETAXEL KABI 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 sa u vás objaví, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť

- pocit zníženej citlivosti alebo mravčenie, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- dýchavičnosť
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolestivé miesta v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví). V niektorých prípadoch (frekvencia neznáma) sa pozorovala trvalá strata vlasov.
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidiel na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- poškodenie sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- sucho v ústach
- ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup hladín pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- kožné reakcie v mieste vpichu, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (ide o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

**Zriedkavé** (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia neznáma); prederavenie čreva.

**Frekvencia neznáma** (častosť 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 v pľúcach s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)

- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)
- ventrikulárna arytmia alebo ventrikulárna tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelný a/alebo rýchly tep srdca, ťažká dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloby). Niektoré z týchto príznakov môžu byť vážne. Ak sa toto stane okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- reakcie v mieste vpichu na mieste predchádzajúcej reakcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov)
- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčnú liekovku použijte ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

Liek použijte ihneď po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemá sa prekročiť doba uchovávania 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodiny podávania infúzie.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje DOCETAXEL KABI**

- Liečivo je bezvodý docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá DOCETAXEL KABI a obsah balenia**

DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

6 ml injekčná liekovka obsahujúca 4 ml koncentrátu je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a modrým vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľa obsahuje 4 ml koncentrátu (80 mg docetaxelu).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

### **Výrobca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY.**



Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

## NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

---

*Je dôležité, aby ste si pred prípravou DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.*

### Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml infúzneho koncentrátu.
- Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem infúzneho koncentrátu sa má vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa musí infúzny roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Likvidácia:

Všetky materiály použité na riedenie a podávanie sa majú zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## Písomná informácia pre používateľa

### DOCETAXEL KABI 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, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI
3. Ako používať DOCETAXEL KABI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa**

Názov tohto lieku je DOCETAXEL KABI. Spoločný názov je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxany.

Lekár predpisuje DOCETAXEL KABI na liečbu karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc), karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka alebo karcinómu hlavy a krku:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- Na liečbu skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, možno DOCETAXEL KABI podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI**

##### **Nepoužívajte DOCETAXEL KABI**

- ak ste alergický (precitlivý) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

## Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s DOCETAXEL KABI vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatok krviniek a či vám správne pracuje pečeň. V prípade porúch týkajúcich sa bielych krviniek sa môže objaviť pridružená horúčka alebo infekcie.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste mali alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Poziadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním DOCETAXEL KABI absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní DOCETAXEL KABI. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii DOCETAXEL KABI, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh, alebo zvýšenie telesnej hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby DOCETAXEL KABI boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP):

- Medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgieri, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgieri sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou DOCETAXELOM KABI.

DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

## Iné lieky a DOCETAXEL KABI

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov. Poradte sa so svojim lekárom, alebo lekárnikom ak užívate iné lieky.

Ak teraz (po)užívate alebo ste v poslednom čase (po)užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že DOCETAXEL KABI alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa svojim lekárom.

DOCETAXEL KABI sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože DOCETAXEL KABI môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s DOCETAXEL KABI nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči DOCETAXELOM KABI, nesmiete počať dieťa počas liečby 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

### **DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol).**

Tento liek obsahuje 2,37 g alkoholu (etanolu) v každých 6 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto lieku pravdepodobne ovplyvní deti. Tieto účinky môžu zahŕňať ospalosť a zmeny správania. Môže to ovplyvniť ich schopnosť sústrediť sa zúčastniť sa fyzických aktivít.

Ak máte problémy s epilepsiou, alebo s pečenu, poradte sa svojim lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poradte sa svojim lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

## **3. Ako používať DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vám podá zdravotnícky pracovník.

### **Obvyklá dávka**

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m<sup>2</sup>) a určí dávku, ktorú máte dostať.

### **Spôsob a cesta podania**

DOCETAXEL KABI vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

### **Frekvencia podávania**

Infúziu máte zvyčajne dostávať raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na DOCETAXEL KABI vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolestivé miesta v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit mravčenia a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky pri podávaní samotného DOCETAXEL KABI sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolestivé miesta v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť vedľajších účinkov pri DOCETAXEL KABI sa môže zvýšiť, keď sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať tiež alergickú reakciu na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

Medzi infúziami DOCETAXEL KABI 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 sa u vás objaví, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť

- pocit zníženej citlivosti alebo mravčenie, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- dýchavičnosť
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolestivé miesta v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví). V niektorých prípadoch (frekvencia neznáma) sa pozorovala trvalá strata vlasov.
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidiel na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- poškodenie sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- sucho v ústach
- ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup hladín pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- kožné reakcie v mieste vpichu, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (ide o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

**Zriedkavé** (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia neznáma); prederavenie čreva.

**Frekvencia neznáma** (častosť 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 v pľúcach s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)

- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)
- ventrikulárna arytmia alebo ventrikulárna tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelný a/alebo rýchly tep srdca, ťažká dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloby). Niektoré z týchto príznakov môžu byť vážne. Ak sa toto stane okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- reakcie v mieste vpichu na mieste predchádzajúcej reakcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami
- Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgieri, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov)
- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgieri sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčnú liekovku použite ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

Liek použite ihneď po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemá sa prekročiť doba uchovávania 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodiny podávania infúzie.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.



## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje DOCETAXEL KABI**

- Liečivo je bezvodý docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá DOCETAXEL KABI a obsah balenia**

DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

6 ml injekčná liekovka obsahujúca 6 ml koncentrátu je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a červeným vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľa obsahuje 6 ml koncentrátu (120 mg docetaxelu).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

### **Výrobca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY.**

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

## NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

---

*Je dôležité, aby ste si pred prípravou DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.*

### Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml infúzneho koncentrátu.
- Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem infúzneho koncentrátu sa má vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa musí infúzny roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Likvidácia:

Všetky materiály použité na riedenie a podávanie sa majú zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## Písomná informácia pre používateľa

### DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát docetaxel

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI
3. Ako používať DOCETAXEL KABI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa**

Názov tohto lieku je DOCETAXEL KABI. Spoločný názov je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxany.

Lekár predpisuje DOCETAXEL KABI na liečbu karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc), karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka alebo karcinómu hlavy a krku:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- Na liečbu skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, možno DOCETAXEL KABI podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI**

##### **Nepoužívajte DOCETAXEL KABI**

- ak ste alergický (precitlivený) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

## Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s DOCETAXEL KABI vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatok krviniek a či vám správne pracuje pečeň. V prípade porúch týkajúcich sa bielych krviniek sa môže objaviť pridružená horúčka alebo infekcie.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste mali alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Poziadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním DOCETAXEL KABI absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní DOCETAXEL KABI. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii DOCETAXEL KABI, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh, alebo zvýšenie telesnej hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby DOCETAXEL KABI boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP):

- Medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou DOCETAXELOM KABI.

DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

## Iné lieky a DOCETAXEL KABI

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov. Poradte sa so svojím lekárom, alebo lekárnikom ak užívate iné lieky.

Ak teraz (po)užívate alebo ste v poslednom čase (po)užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že DOCETAXEL KABI alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poradte sa svojím lekárom.

DOCETAXEL KABI sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože DOCETAXEL KABI môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s DOCETAXEL KABI nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči DOCETAXELOM KABI, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

### **DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol).**

Tento liek obsahuje 3,16 g alkoholu (etanolu) v každých 8 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto lieku pravdepodobne ovplyvní deti. Tieto účinky môžu zahŕňať ospalosť a zmeny správania. Môže to ovplyvniť ich schopnosť sústrediť sa zúčastniť sa fyzických aktivít.

Ak máte problémy s epilepsiou, alebo s pečenu, poradte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poradte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

## **3. Ako používať DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vám podá zdravotnícky pracovník.

### **Obvyklá dávka**

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m<sup>2</sup>) a určí dávku, ktorú máte dostať.

### **Spôsob a cesta podania**

DOCETAXEL KABI vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

### **Frekvencia podávania**

Infúziu máte zvyčajne dostávať raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na DOCETAXEL KABI vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolestivé miesta v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit mravčenia a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky pri podávaní samotného DOCETAXEL KABI sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolestivé miesta v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť vedľajších účinkov pri DOCETAXEL KABI sa môže zvýšiť, keď sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať tiež alergickú reakciu na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

Medzi infúziami DOCETAXEL KABI 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 sa u vás objaví, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť

- pocit zníženej citlivosti alebo mravčenie, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- dýchavičnosť
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolestivé miesta v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví). V niektorých prípadoch (frekvencia neznáma) sa pozorovala trvalá strata vlasov.
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidiel na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- poškodenie sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- sucho v ústach
- ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup hladín pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- kožné reakcie v mieste vpichu, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútne myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (ide o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

**Zriedkavé** (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia neznáma); prederavenie čreva.

**Frekvencia neznáma** (častot' 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 v pľúcach s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)



- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)
- ventrikulárna arytmia alebo ventrikulárna tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelný a/alebo rýchly tep srdca, ťažká dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloby). Niektoré z týchto príznakov môžu byť vážne. Ak sa toto stane okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- reakcie v mieste vpichu na mieste predchádzajúcej reakcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov)
- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčnú liekovku použijete ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

Liek použijete ihneď po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemá sa prekročiť doba uchovávania 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodiny podávania infúzie.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje DOCETAXEL KABI**

- Liečivo je bezvodý docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá DOCETAXEL KABI a obsah balenia**

DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

10 ml injekčná liekovka obsahujúca 8 ml koncentrátu je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a žltým vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľa obsahuje 8 ml koncentrátu (160 mg docetaxelu).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

### **Výrobca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY.**

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

## NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

---

*Je dôležité, aby ste si pred prípravou DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.*

### Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml infúzneho koncentrátu.
- Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem infúzneho koncentrátu sa má vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa musí infúzny roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Likvidácia:

Všetky materiály použité na riedenie a podávanie sa majú zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## Písomná informácia pre používateľa

### DOCETAXEL KABI 180 mg/9 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, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika, alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI
3. Ako používať DOCETAXEL KABI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je DOCETAXEL KABI a na čo sa používa**

Názov tohto lieku je DOCETAXEL KABI. Spoločný názov je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxany.

Lekár predpisuje DOCETAXEL KABI na liečbu karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc), karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka alebo karcinómu hlavy a krku:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s doxorubicínom alebo trastuzumabom alebo kapecitabínom.
- Na liečbu skorého karcinómu prsníka, ak sú alebo nie sú postihnuté lymfatické uzliny, možno DOCETAXEL KABI podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno DOCETAXEL KABI podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete DOCETAXEL KABI**

##### **Nepoužívajte DOCETAXEL KABI**

- ak ste alergický (precitlivý) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

## Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s DOCETAXEL KABI vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatok krviniek a či vám správne pracuje pečeň. V prípade porúch týkajúcich sa bielych krviniek sa môže objaviť pridružená horúčka alebo infekcie.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste mali alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním DOCETAXEL KABI absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní DOCETAXEL KABI. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii DOCETAXEL KABI, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh, alebo zvýšenie telesnej hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby DOCETAXEL KABI boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP):

- Medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou DOCETAXELOM KABI.

DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

### Iné lieky a DOCETAXEL KABI

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinky iných liekov. Poradte sa so svojím lekárom, alebo lekárnikom ak užívate iné lieky.

Ak teraz (po)užívate alebo ste v poslednom čase (po)užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že DOCETAXEL KABI alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa svojím lekárom.

DOCETAXEL KABI sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby a musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože DOCETAXEL KABI môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotniete, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s DOCETAXEL KABI nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči DOCETAXELOM KABI, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4. Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

### **DOCETAXEL KABI obsahuje etanol (alkohol).**

Tento liek obsahuje 3,55 g alkoholu (etanolu) v každých 9 ml, čo zodpovedá 39,5% m/v. Množstvo 9 ml na dávku zodpovedá 88,9 ml piva alebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto lieku pravdepodobne ovplyvní deti. Tieto účinky môžu zahŕňať ospalosť a zmeny správania. Môže to ovplyvniť ich schopnosť sústrediť sa zúčastniť sa fyzických aktivít.

Ak máte problémy s epilepsiou, alebo s pečeňou, poraďte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

Ak ste závislý od alkoholu, poraďte sa svojím lekárom predtým ako začnete užívať tento liek.

## **3. Ako používať DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vám podá zdravotnícky pracovník.

### **Obvyklá dávka**

Dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m<sup>2</sup>) a určí dávku, ktorú máte dostať.

## Spôsob a cesta podania

DOCETAXEL KABI vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

## Frekvencia podávania

Infúziu máte zvyčajne dostávať raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na DOCETAXEL KABI vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolestivé miesta v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit mravčenia a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené vedľajšie účinky pri podávaní samotného DOCETAXEL KABI sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolestivé miesta v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť vedľajších účinkov pri DOCETAXEL KABI sa môže zvýšiť, keď sa DOCETAXEL KABI podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať tiež alergickú reakciu na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

Medzi infúziami DOCETAXEL KABI 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 sa u vás objaví, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo mravčenie, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti



- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- dýchavičnosť

**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 sa u vás objaví, okamžite to musíte povedať svojmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo mravčenie, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- dýchavičnosť
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolestivé miesta v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví). V niektorých prípadoch (frekvencia neznáma) sa pozorovala trvalá strata vlasov.
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidiel na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- poškodenie sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- sucho v ústach
- ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup hladín pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- kožné reakcie v mieste vpichu, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (ide o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

**Zriedkavé** (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia neznáma); prederavenie čreva.

**Frekvencia neznáma** (častot' 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 v pľúcach s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)
- ventrikulárna arytmia alebo ventrikulárna tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelný a/alebo rýchly tep srdca, ťažká dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloby). Niektoré z týchto príznakov môžu byť vážne. Ak sa toto stane okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- reakcie v mieste vpichu na mieste predchádzajúcej reakcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami
- Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgieri, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov)
- akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgieri sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať DOCETAXEL KABI**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčnú liekovku použite ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

Liek použite ihneď po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemá sa prekročiť doba uchovávania 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodiny podávania infúzie.

Docetaxel infúzny roztok je presýtený a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje DOCETAXEL KABI**

- Liečivo je bezvodý docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a bezvodá kyselina citrónová (na úpravu pH).

### **Ako vyzerá DOCETAXEL KABI a obsah balenia**

DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát je číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

10 ml injekčná liekovka obsahujúca 9 ml koncentrátu je z číreho bezfarebného skla typu I, uzavretá gumovou fluorotec zátkou a oranžovým vyklápacím viečkom s hliníkovou obrubou.

Každá škatuľa obsahuje 9 ml koncentrátu (180 mg docetaxelu).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d. Höhe  
Nemecko

### **Výrobca**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53  
61169 Friedberg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY.**

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

## NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

---

*Je dôležité, aby ste si pred prípravou DOCETAXEL KABI infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.*

### Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

DOCETAXEL KABI je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach je potrebná zvýšená opatrnosť pri zaobchádzaní a príprave. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa DOCETAXEL KABI infúzny koncentrát dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

### Príprava na intravenózne podanie

#### Príprava infúzneho roztoku

**NEPOUŽÍVAJTE iné lieky s liečivom docetaxel pozostávajúce z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje len 1 injekčnú liekovku).**

**DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúzny koncentrát je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku, nevyžaduje riedenie s rozpúšťadlom.**

- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má sa použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Na dosiahnutie požadovanej dávky infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml infúzneho koncentrátu.
- Asepticky odoberte potrebné množstvo infúzneho koncentrátu DOCETAXEL KABI použitím kalibrovannej injekčnej striekačky.

**Koncentrácia docetaxelu v DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infúznom koncentráte je 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem infúzneho koncentrátu sa má vstreknúť (jedno vstreknutie) injekčnou striekačkou do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej 5% roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho vehikula tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Manuálne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rekonštitúcia/riedenie musí prebiehať v kontrolovaných a aseptických podmienkach a liek sa má použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Po pridaní do vaku s infúznym roztokom podľa odporúčania je infúzny roztok docetaxelu pri uchovávaní do 25 °C stabilný 6 hodín. Má sa spotrebovať počas 6 hodín (vrátane jednej hodiny podávania intravenózne infúzie).

Infúzny roztok docetaxelu je supersaturovaný a preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa vyskytnú kryštály, roztok sa nesmie použiť a má sa zlikvidovať.

- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa musí infúzny roztok pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Likvidácia:

Všetky materiály použité na riedenie a podávanie sa majú zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.