

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého etanolu.

Jedna liekovka s 1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je svetložltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

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

Karcinóm hlavy a krku

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Odporúčaná dávka

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

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

Docetaxel sa podáva ako jednohodinová infúzia každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

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

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu podaná raz za tri týždne, trastuzumab je podávaný týždenne. V pilotnej klinickej štúdii bola zahájená úvodná infúzia docetaxelu v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali bezprostredne po ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s kapecitabínom sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1250 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne (v priebehu 30 minút po jedle) počas 2 týždňov s následnou 1 týždňovou prestávkou. Výpočet dávky kapecitabínu v závislosti od plochy tela sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednohodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1 až 3-hodinová infúzia (obidva lieky len v deň 1), potom nasleduje 750 mg/m²

5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní, so začiatkom na konci infúzie cisplatiny.

Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacientom musí byť podávaná premedikácia antiemetikami a príslušná hydratácia pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologickej toxicity sa má profylakticky použiť G-CSF (pozri taktiež Úprava dávky v priebehu liečby).

Karcinóm hlavy a krku

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

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

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

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov ≥ 1500 buniek/mm³.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ dlhšie ako jeden týždeň, alebo u nich nastali závažné či kumulatívne

kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², musí sa liečba prerušiť.

Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF u pacientok, ktoré sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC). Pacientkám, u ktorých sa vyskytne febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia, sa má dávka docetaxelu znížiť na 60 mg/m² v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby < 25 000 buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, musí sa v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatiny sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností.

V kombinácii s kapecitabínom

- Modifikácie dávok kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.
- U pacientov, u ktorých sa prvýkrát vyskytol stupeň toxicity 2 a pretrváva do času, kedy má nasledovať ďalšia liečba docetaxel/kapecitabín, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a vrátime 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/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 1500 buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm³. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu. (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktne odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docetaxelu Mylan pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená. Podávanie Docetaxelu Mylan u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

Na základe analýzy farmakokinetiky v tejto skupine pacientov nie sú žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku. Pre liečbu pacientov 60 a viac ročných docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75% (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

4.3 Kontraindikácie

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/mm³.

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť

u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu ≥ 1500 buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (< 500 buniek/mm³ po dobu sedem alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

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

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

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať.

Kožné reakcie

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

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

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m^2 , ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeneových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m^2 docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy $> 2,5 \times \text{ULN}$ a hladinou bilirubínu $> 1 \times \text{ULN}$; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

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

Poruchy oka

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

Ostatné

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

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

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Kongestívne srdcové zlyhanie (CHF-Congestive Heart Failure)

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

Leukémia

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

Keďže prínos liečby pozorovaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol štatisticky významný pri prežívaní bez ochorenia (DFS disease free survival) a celkovom prežívaní (OS – overall survival), pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol vo finálnej analýze úplne preukázaný (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

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

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

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 50 obj. % etanolu (alkohol), t.j. až 0,395 g na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína na injekčnú liekovku.

To je škodlivé pre osoby trpiace alkoholizmom.

Má sa to zobrať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinok iných liekov.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu vyskyt nežiaducich reakcií docetaxelu zvýšiť. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnej liečbe silným CYP3A4 inhibítorom (napr. ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientami súčasné podávanie docetaxelu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom vedie ku významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %. U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje CYP3A4 a prednizón, ako je známe, indukuje CYP3A4. Žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu sa nepozoroval.

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Laktácia

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

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxel v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

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

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky samotného docetaxelu sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania ťažkej neutropénie (< 500 buniek/mm³) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dýchanie, stomatitída, diareja a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne: hyperpigmentácia, zápal, sčervenanie alebo vysušenie kože, flebitída alebo extravazácia a opuch žily. Zaznamenala sa retencia tekutín vrátane takých účinkov ako je periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa obvykle objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Retencia tekutín je kumulatívna, čo do výskytu a závažnosti (pozri časť 4.4).

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7%)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4%); Anémia (G3/4: 8,9%); Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (G4: 0,2%)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4%); Dysgeúzia (závažná: 0,07%)		

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 1000 mg/m² a priemerný čas do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (interval 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (priemerná kumulatívna dávka: 818,9 mg/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7%); Anémia (G3/4: 9,4%); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8%)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2%)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 0,4%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5%); Stomatitída (G3/4: 7,8%); Diarea (G3/4: 6,2%); Vracanie (G3/4: 5%); Obstipácia		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4%); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1%); Retencia tekutín (závažná: 1,2%); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5%); G3/4 vzostup alkalického fosfatázy v krvi (< 2,5%)	G3/4 vzostup AST (< 1%); G3/4 vzostup ALT (< 1%)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5%); Anémia (G3/4: 6,9%); Trombocytopénia (G4: 0,5%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 3,7%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia (G3/4: 0,7%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6%); Vracanie (G3/4: 7,6%); Diarea (G3/4: 6,4%); Stomatitída (G3/4: 2%)	Obstipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7%); Kožné reakcie (G3/4: 0,2%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5%)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,7%); Horúčka (G3/4: 1,2%)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1%); G3/4 vzostup ALT (1,3%)	G3/4 vzostup AST (0,5%); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (0,3%)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; Artralgia; Bolesť v končatinách; Bolesť kostí; Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia; Periférny edém; Pyrexia; Únava; Zápal slizníc; Bolesť; Ochorenie podobné chrípke; Bolesť na hrudníku; Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32% neutropénia stupňa 3/4 oproti 22%, podľa

kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97% pacientov, u 76% stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23% oproti 17% u pacientov liečených docetaxelom samotným).

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (G3/4: < 1%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 63%); Anémia (G3/4: 10%)	Trombocytopénia (G3/4: 3%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1%) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (G3/4: 2%)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: < 1%); Parestézia (G3/4: < 1%)	Závraty; Bolesť hlavy (G3/4: < 1%); Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngálna bolesť (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Kašeľ (G3/4: < 1%); Epistaxa (G3/4: < 1%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 18%); Diarea (G3/4: 14%); Nauzea (G3/4: 6%); Vracanie (G3/4: 4%); Obstipácia (G3/4: 1%); Abdominálna bolesť (G3/4: 2%); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24%); Alopécia (G3/4: 6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2%)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: < 1%); Odfarbenie nechtoch; Onycholýza (G3/4: 1%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Bolesť v končatinách (G3/4: < 1%); Bolesť chrbta (G3/4: 1%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Únava/slabosť (G3/4: 5%); Periférny edém (G3/4: 1%)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prostaty pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,3%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Anémia (G3/4: 4,9%)	Trombocytopénia (G3/4: 0,6%); Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%); Dysgeúzia (G3/4: 0%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0,6%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (G3/4: 0,3%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Kašeľ (G3/4: 0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 2,4%); Diareja (G3/4: 1,2%); Stomatitída/faryngitída (G3/4: 0,9%); Vracanie (G3/4: 1,2%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (G3/4: 0,3%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava (G3/4: 3,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,6%)	

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre adjuvantnú liečbu Docetaxelom 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4%); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocytopénia (G3/4: 1,6%); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: <0,1%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%)	Synkopa (G3/4: 0%); Neurotoxická (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1%)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1%);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2%)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5%)	Hypotenzia (G3/4: 0%); Flebitída (G3/4: 0%)	Lymfedém (G3/4: 0%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0%); Stomatitída (G3/4: 6,0%); Vracanie (G3/4: 4,2%); Diarea (G3/4: 3,4%); Obstipácia (G3/4: 0,5%)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: 3%); Kožné poruchy (G3/4: 0,6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,4%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 10,0%); Horúčka (G3/4: NA); Periférny edém (G3/4: 0,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0%); Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2%)	

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V štúdiu TAX316 sa u 26 pacientok (3,5%) v TAC ramene a 17 pacientok (2,3%) vo FAC ramene vyskytlo kongestívne zlyhanie srdca. U všetkých pacientok okrem jednej v každom ramene bolo CHF diagnostikované viac ako 30 dní po období liečby. Dve pacientky v TAC ramene a 4 pacientky vo FAC ramene zomreli na zlyhanie srdca.

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

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

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

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

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

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

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

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

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

Neutropenické komplikácie

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

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia; Infekcie (G3/4: 11,7%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocytopénia (G3/4: 8,8%); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7%)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7%)	Závraty (G3/4: 2,3%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3%)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0,%)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (G3/4: 0%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diareja (G3/4: 19,7%); Nauzea (G3/4: 16%); Stomatitída (G3/4: 23,7%); Vracanie (G3/4: 14,3%)	Obstipácia (G3/4: 1,0%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,0%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,7%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Svrbiaca vyrážka (G3/4: 0,7%); Zmeny na nechtách (G3/4: 0,7%); Exfoliácia kože (G3/4: 0%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 19,0%); Horúčka (G3/4: 2,3%); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1%)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

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

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

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

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

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

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

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

Post-marketingový výskyt

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

slzenia. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí a prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, pulmonálnej fibrózy a respiračného zlyhania, niekedy fatálne. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropenická enterokolitída. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žľazových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy obličiek a močových ciest

Bola hlásená renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne u 20% týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako súčasná liečba nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením. Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútными epizodami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe antidotum. Pri predávkovaní sa musí pacient hospitalizovať na špecializovanom oddelení a starostlivo

monitorovať vitálne funkcie. V prípadoch predávkovania možno očakávať exacerbáciu nežiaducich účinkov. Hlavné komplikácie pri predávkovaní sú supresia kostnej drene, periférna neurotoxicita a mukozitída. Pacient sa musí liečiť G-CSF čo najrýchlejšie po zistení predávkovania. Ďalšia liečba, ak je potrebná, je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS $\geq$ 80%, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5.dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69% pacientok, ktoré dostávali TAC a 72% pacientok, ktoré dostávali FAC. Uskutočnili sa dve predbežné analýzy a jedna finálna analýza. Prvá predbežná analýza bola plánovaná 3 roky po dátume ukončenia polovice náboru. Druhá predbežná analýza bola vykonaná po zaznamenaní celkovo 400 DFS udalostí, čo viedlo k mediánu sledovania 55 mesiacov. Finálna analýza sa uskutočnila keď všetci pacienti

dosiahli návštevu po 10 rokoch sledovania (okrem prípadov DFS udalosti alebo „lost to follow up“). Prežívanie bez ochorenia (DFS) bol primárny koncový bod účinnosti a celkové prežívanie (OS) bol sekundárny koncový bod účinnosti.

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

Celkovo, výsledky štúdie preukázali pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC v porovnaní s FAC.

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95% IS	p =	Hazard ratio*	95% IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,9	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,9	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluórouracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumorami po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3% pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2% pacientkám, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po vyše 5 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 77 mesiacov). Aktualizovaná analýza sa vykonala po 10 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) (pokiaľ sa nejednalo o DFS prípad alebo neboli skôr vyradené

zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (Disease-free survival - DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (Overall survival - OS).

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

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95% IS
Celkovo	539	0,68	0,49-0,93
Veková kategória 1			
<50 rokov	260	0,67	0,43-1,05
≥50 rokov	279	0,67	0,43-1,05
Veková kategória 2			
<35 rokov	42	0,31	0,11-0,89
≥35 rokov	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	195	0,7	0,45-1,1
Pozitívny	344	0,62	0,4-0,97
Veľkosť tumoru			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40-1
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluórouracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti,

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

Docetaxel v monoterapii

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

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² každé 3 týždne). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu docetaxelom vzrástol (52% oproti 37%, p = 0,01) a skrátila sa doba odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňov, p = 0,007), bez vplyvu zostala priemerná doba prežitia (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicín 14 mesiacov, p = 0,38) a čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicín 23 týždňov, p = 0,54). Tri pacientky liečené docetaxelom (2%) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľčo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9%) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m² každých 6 týždňov a 6 mg/m² každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33% oproti 12%, p < 0,0001), čas do progresie sa predlžil (19 týždňov oproti 11 týždňov p = 0,0004) a predlžila sa priemerná doba prežitia (11 mesiacov oproti 9 mesiacov, p = 0,01).

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientov, ktorých predchádzajúca liečba obsahovala antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientov, ktorí dostávali buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² ako 3-hodinovú infúziu. Oba režimy sa podávali každé 3 týždne. Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového podielu pacientov s odpoveďou na liečbu (32% oproti 25%, p = 0,10), docetaxel predlžoval medián času do progresie ochorenia (24,6 týždňov oproti 15,6 týždňov; p < 0,01) a medián prežívania (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov; p = 0,03).

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

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom

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

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

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

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom alebo bez neho; 60% pacientok dostávalo predtým adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či dostávali predtým adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pilotnej štúdií bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH). V tejto štúdií 87% pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95% zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

1 Analýza celého súboru (intent-to-treat)

2 Stanovený medián prežívania

Docetaxel v kombinácii s kapecitabínom

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdii bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m^2 v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1250 mg/m^2 dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/m^2 v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín ($p = 0,0126$). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok investigátora) bol 41,6% (docetaxel + kapecitabín) oproti 29,7% (samotný docetaxel); $p = 0,0058$. Čas do progresie ochorenia bol lepši v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín ($p < 0,0001$). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V štúdii fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňov) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m^2 v porovnaní s Best Supportive Care. Podiel 1-ročného prežitia bol taktiež signifikantne vyšši pri liečbe docetaxelom (40%) v porovnaní s BSC (16%). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m^2 v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík ($p < 0,01$), nemorfinových analgetík ($p < 0,01$), iných liekov súvisiacich s ochorením ($p = 0,06$) a rádioterapie ($p < 0,01$). Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8% a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70% a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m^2 v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m^2 počas 30-60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m^2 v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m^2 počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m^2 v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ): Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2% IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie(%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4% [95% IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2% [95% IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% IS: 0,876; 1,216]
Celkový podiel odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1% [95% IS: 0,7; 13,5]

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

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú zmeny v bolesti, celkovom hodnotení kvality života stupnicou EuroQoL-5D, stupnicou symptómov karcinómu pľúc, zmeny v celkovom stave podľa Karnofského. Výsledky týchto koncových ukazovateľov podporujú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

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

Karcinóm prostaty

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

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
- Mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.

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

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

Koncový ukazovateľ	Docetaxel každé 3 týždne	Docetaxel každý týždeň	Mitoxantrón každé 3 týždne
Počet pacientov	335	334	337
Medián prežívania (mesiace)	18,9	17,4	16,5
95% IS	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% IS	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-hodnota†*	0,0094	0,3624	--

Koncový ukazovateľ	Docetaxel každé 3 týždne	Docetaxel každý týždeň	Mitoxantrón každé 3 týždne
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95% IS	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-hodnota*	0,0005	< 0,0001	--
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95% IS	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95% IS	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	--

†Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický špecifický antigén

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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (1000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne. V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1-16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1-12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1% a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech ramena TCF so znížením rizika mortality o 22,7%. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95% IS)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián prežívania (mesiace) (95% IS) 2-ročný odhad (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Celkový podiel odpovedí (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Podiel pacientov s kontinuálnou progresiou (%)	16,7	25,9

*nestratifikovaný logrank test

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

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

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

Karcinóm hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdii fázy III (TAX323). V tejto štúdii bolo 358 pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m², po ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m² a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ($\geq 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m², po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 mg/m² denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ($\geq 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Regionálna liečba radiáciou sa uskutočnila buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo akcelerovanými/hyperfrakcionovanými režimami rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred alebo po rádioterapii. Pacienti v ramene TPF dostávali profylaxiu antibiotikami a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní počínajúc v deň 5 každého cyklu, alebo ekvivalent. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdii, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), $p = 0,0042$, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28%, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

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

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

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

**Logrank test

***Chi-kvadrát test

Parametre kvality života

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

Parametre klinického prínosu

Špecifická škála výkonnostného stavu pre hlavu a krk (PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálnosti stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní s ramenom PF.

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

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

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, klinickej štúdiu fázy III (TAX324). V tejto štúdiu bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neodstrániteľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovania orgánu. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania, a úspech zachovania orgánu nebol formálne určený. Pacienti

v docetaxelovom ramene dostávali intravenóznou infúziou 75 mg/m² docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

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

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

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

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m² a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50%. Viac ako 95% docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

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

Porucha pečene

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

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

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

Kapecitabín

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluóruracil

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

Prednizón a dexametazón

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

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodý etanol

Polysorbát 80

Kyselina citrónová (úprava 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

12 mesiacov

Po otvorení injekčnej liekovky

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

Po pridaní do infúzneho vaku

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

Ak je infúzny roztok docetaxelu po pridaní do infúzneho vaku (nevyrobeného z PVC) uchovávaný pri teplote do 25°C, je stabilný po dobu 6 hodín. Má sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednodinovej intravenózneho infúzie).

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6 ml liekovka typu I z číreho skla s brómbutylovým gumeným uzáverom, s hliníkovou plombou a s plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 1 ml infúzneho koncentrátu.

Škatuľa po 1 alebo 5 liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Ak sa Docetaxel Mylan koncentrát alebo infúzny roztok dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Príprava pre intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

Na získanie potrebnej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna liekovka.

Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg, pomocou kalibrovaných striekačiek s ihlou 21G, asepticky odoberte požadovaný objem infúzneho koncentrátu obsahujúceho 20 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu liekoviek. Napríklad, dávka 140 mg docetaxelu si bude vyžadovať 7 ml infúzneho koncentrátu docetaxelu.

Vstreknite požadovaný objem infúzneho koncentrátu do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcich buď 5% roztoku glukózy alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je potrebná dávka docetaxelu väčšia ako 190 mg použite väčší objem infúzneho roztoku, tak aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Infúzny vak alebo fľašu premiešajte ručne kývavým pohybom.

Roztok v infúznom vaku sa má, pri teplote do 25°C a normálnych svetelných podmienkach, použiť v priebehu 6 hodín vrátane 1 hodiny trvania infúzie pacientovi.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa infúzny roztok Docetaxel Mylan alebo nariedený infúzny roztok musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeninu sa majú zlikvidovať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/748/001 - 1 liekovka
EU/1/11/748/002 - 5 liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. január 2012

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 Mylan 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého etanolu.

Jedna liekovka sa 4 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1,58 g bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je svetložltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

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

Karcinóm hlavy a krku

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Odporúčaná dávka

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

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

Docetaxel sa podáva ako jednohodinová infúzia každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

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

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu podaná raz za tri týždne, trastuzumab je podávaný týždenne. V pilotnej klinickej štúdii bola zahájená úvodná infúzia docetaxelu v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali bezprostredne po ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s kapecitabínom sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1250 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne (v priebehu 30 minút po jedle) počas 2 týždňov s následnou 1 týždňovou prestávkou. Výpočet dávky kapecitabínu v závislosti od plochy tela sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jedn hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1 až 3-hodinová infúzia (obidva lieky len v deň 1), potom nasleduje 750 mg/m²

5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní, so začiatkom na konci infúzie cisplatiny.

Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacientom musí byť podávaná premedikácia antiemetikami a príslušná hydratácia pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologickej toxicity sa má profylakticky použiť G-CSF (pozri taktiež Úprava dávky v priebehu liečby).

Karcinóm hlavy a krku

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

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

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

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov ≥ 1500 buniek/mm³.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ dlhšie ako jeden týždeň, alebo u nich nastali závažné či kumulatívne

kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², musí sa liečba prerušiť.

Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF u pacientok, ktoré sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC). Pacientkám, u ktorých sa vyskytne febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia, sa má dávka docetaxelu znížiť na 60 mg/m² v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby < 25 000 buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, musí sa v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatiny sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností.

V kombinácii s kapecitabínom

- Modifikácie dávok kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.
- U pacientov, u ktorých sa prvýkrát vyskytol stupeň toxicity 2 a pretrváva do času, kedy má nasledovať ďalšia liečba docetaxel/kapecitabín, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a vrátime 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/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 1500 buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm³. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu. (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktne odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docetaxelu Mylan pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená. Podávanie Docetaxelu Mylan u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

Na základe analýzy farmakokinetiky v tejto skupine pacientov nie sú žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku. Pre liečbu pacientov 60 a viac ročných docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75% (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

4.3 Kontraindikácie

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/mm³.

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť

u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu ≥ 1500 buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (< 500 buniek/mm³ po dobu sedem alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

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

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

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať.

Kožné reakcie

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

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

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m^2 , ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeneových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m^2 docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy $> 2,5 \times \text{ULN}$ a hladinou bilirubínu $> 1 \times \text{ULN}$; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

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

Poruchy oka

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

Ostatné

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

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

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Kongestívne srdcové zlyhanie (CHF-Congestive Heart Failure)

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

Leukémia

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

Keďže prínos liečby pozorovaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol štatisticky významný pri prežívaní bez ochorenia (DFS disease free survival) a celkovom prežívaní (OS – overall survival), pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol vo finálnej analýze úplne preukázaný (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

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

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

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 50 obj. % etanolu (alkohol), t.j. až 1,58 g na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml vína na injekčnú liekovku.

To je škodlivé pre osoby trpiace alkoholizmom.

Má sa to zobrať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinok iných liekov.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu vyskyt nežiaducich reakcií docetaxelu zvýšiť. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnej liečbe silným CYP3A4 inhibítorom (napr. ketokonazol, itraconazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdii so 7 pacientami súčasné podávanie docetaxelu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom vedie ku významnému zníženiu klírensu docetaxelu o 49 %. U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje CYP3A4 a prednizón, ako je známe, indukuje CYP3A4. Žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu sa nepozoroval.

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Laktácia

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

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxel v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

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

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky samotného docetaxelu sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania ťažkej neutropénie (< 500 buniek/mm³) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dýchanie, stomatitída, diareja a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne: hyperpigmentácia, zápal, sčervenanie alebo vysušenie kože, flebitída alebo extravazácia a opuch žily. Zaznamenala sa retencia tekutín vrátane takých účinkov ako je periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa obvykle objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Retencia tekutín je kumulatívna, čo do výskytu a závažnosti (pozri časť 4.4).

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7%)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4%); Anémia (G3/4: 8,9%); Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (G4: 0,2%)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4%); Dysgeúzia (závažná: 0,07%)		

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 1000 mg/m² a priemerný čas do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (interval 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (priemerná kumulatívna dávka: 818,9 mg/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7%); Anémia (G3/4: 9,4%); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8%)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2%)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 0,4%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5%); Stomatitída (G3/4: 7,8%); Diarea (G3/4: 6,2%); Vracanie (G3/4: 5%), Obstipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4%); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1%); Retencia tekutín (závažná: 1,2%); Bolest'	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5%); G3/4 vzostup alkalického fosfatázy v krvi (< 2,5%)	G3/4 vzostup AST (< 1%); G3/4 vzostup ALT (< 1%)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5%); Anémia (G3/4: 6,9%); Trombocytopénia (G4: 0,5%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 3,7%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia (G3/4: 0,7%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6%); Vracanie (G3/4: 7,6%); Diarea (G3/4: 6,4%); Stomatitída (G3/4: 2%)	Obstipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7%); Kožné reakcie (G3/4: 0,2%)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5%)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,7%); Horúčka (G3/4: 1,2%)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1%); G3/4 vzostup ALT (1,3%)	G3/4 vzostup AST (0,5%); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (0,3%)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; Artralgia; Bolesť v končatinách; Bolesť kostí; Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia; Periférny edém; Pyrexia; Únava; Zápal slizníc; Bolesť; Ochorenie podobné chrípke; Bolesť na hrudníku; Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32% neutropénia stupňa 3/4 oproti 22%, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97% pacientov, u 76% stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23% oproti 17% u pacientov liečených docetaxelom samotným).

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (G3/4: < 1%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 63%); Anémia (G3/4: 10%)	Trombocytopénia (G3/4: 3%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1%) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (G3/4: 2%)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: < 1%); Parestézia (G3/4: < 1%)	Závraty; Bolesť hlavy (G3/4: < 1%); Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená laktimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngálna bolesť (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Kašeľ (G3/4: < 1%); Epistaxa (G3/4: < 1%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 18%); Diareja (G3/4: 14%); Nauzea (G3/4: 6%); Vracanie (G3/4: 4%); Obstipácia (G3/4: 1%); Abdominálna bolesť (G3/4: 2%); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2%)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: < 1%); Odfarbenie nechtoch; Onycholýza (G3/4: 1%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Bolesť v končatinách (G3/4: < 1%); Bolesť chrbta (G3/4: 1%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Únava/slabosť (G3/4: 5%); Periférny edém (G3/4: 1%)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prostaty pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre adjuvantnú liečbu Docetaxelom 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4%); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocytopénia (G3/4: 1,6%); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: <0,1%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%)	Synkopa (G3/4: 0%); Neurotoxická (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1%)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1%);	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2%)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5%)	Hypotenzia (G3/4: 0%); Flebitída (G3/4: 0%)	Lymfedém (G3/4: 0%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0%); Stomatitída (G3/4: 6,0%); Vracanie (G3/4: 4,2%); Diarea (G3/4: 3,4%); Obstipácia (G3/4: 0,5%)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: <3%); Kožné poruchy (G3/4: 0,6%); Zmeny na nechtach (G3/4: 0,4%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 10,0%); Horúčka (G3/4: NA) Periférny edém (G3/4: 0,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0%); Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre adjuvantnú liečbu Docetaxelom 75 mg/m² 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 priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 10 pacientov spomedzi 84 pacientov s periférnou senzoricou neuropatiou pri ukončení chemoterapie v štúdií karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V štúdií TAX316 sa u 26 pacientok (3,5%) v TAC ramene a 17 pacientok (2,3%) vo FAC ramene vyskytlo kongestívne zlyhanie srdca. U všetkých pacientok okrem jednej v každom ramene bolo CHF diagnostikované viac ako 30 dní po období liečby. Dve pacientky v TAC ramene a 4 pacientky vo FAC ramene zomreli na zlyhanie srdca.

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

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

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

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

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

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

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

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

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

Neutropenické komplikácie

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

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia; Infekcie (G3/4: 11,7%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocytopénia (G3/4: 8,8%); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7%)	Závraty (G3/4: 2,3%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3%)
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia (G3/4: 0,%)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (G3/4: 0%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea (G3/4: 19,7%); Nauzea (G3/4: 16%); Stomatitída (G3/4: 23,7%); Vracanie (G3/4: 14,3%)	Obstipácia (G3/4: 1,0%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,0%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,7%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Svrbiaca vyrážka (G3/4:0,7%); Zmeny na nechtoch (G3/4:0,7%); Exfoliácia kože (G3/4:0%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4:19,0%); Horúčka (G3/4: 2,3%); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1%)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 6,3%); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3%); Anémia (G3/4: 9,2%); Trombocytopénia (G3/4: 5,2%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6%)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischémia (G3/4: 1,7%)	Arytmia (G3/4: 0,6%)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6%); Stomatitída (G3/4: 4,0%); Hnačka (G3/4: 2,9%); Vracanie (G3/4: 0,6%)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,6%); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6%)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4%); Horúčka (G3/4: 0,6%); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,6%)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5%); Anémia (G3/4: 12,4%); Trombocytopenia (G3/4: 4,0%); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%)	Závraty (G3/4: 2,0%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0%)	Myokardiálna ischemia
Poruchy ciev			Poruchy žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 13,9%); Stomatitída (G3/4: 20,7%); Vracanie (G3/4: 8,4%); Hnačka (G3/4: 6,8%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 12,0%); Obstipácia (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,2%); Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%); Svrbiaca vyrážka	Suchá koža; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Retencia tekutín (G3/4: 1,2%); Opuch (G3/4: 1,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles hmotnosti		Nárast hmotnosti

Post-marketingový výskyt

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí a prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, pulmonálnej fibrózy a respiračného zlyhania, niekedy fatálne. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropenická enterokolitída. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy obličiek a močových ciest

Bola hlásená renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne u 20% týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako súčasná liečba nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením. Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS $\geq$ 80%, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5.dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69% pacientok, ktoré dostávali TAC a 72% pacientok, ktoré dostávali FAC. Uskutočnili sa dve predbežné analýzy a jedna finálna analýza. Prvá predbežná analýza bola plánovaná 3 roky po dátume ukončenia polovice náboru. Druhá predbežná analýza bola vykonaná po zaznamenaní celkovo 400 DFS udalostí, čo viedlo k mediánu sledovania 55 mesiacov. Finálna analýza sa uskutočnila keď všetci pacienti dosiahli návštevu po 10 rokoch sledovania (okrem prípadov DFS udalosti alebo „lost to follow up“). Prežívanie bez ochorenia (DFS) bol primárny koncový bod účinnosti a celkové prežívanie (OS) bol sekundárny koncový bod účinnosti.

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

Celkovo, výsledky štúdie preukázali pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC v porovnaní s FAC.

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

		Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Hazard ratio*	95% IS	p =	Hazard ratio*	95% IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,9	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,9	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluórouracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3% pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2% pacientkám, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po vyše 5 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 77 mesiacov). Aktualizovaná analýza sa vykonala po 10 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) (pokiaľ sa nejednalo o DFS prípad alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (Disease-free survival - DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (Overall survival - OS).

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

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95% IS
Celkovo	539	0,68	0,49-0,93
Veková kategória 1			
<50 rokov	260	0,67	0,43-1,05
≥50 rokov	279	0,67	0,43-1,05
Veková kategória 2			
<35 rokov	42	0,31	0,11-0,89
≥35 rokov	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	195	0,7	0,45-1,1
Pozitívny	344	0,62	0,4-0,97
Veľkosť tumoru			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40-1
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluórouracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti,

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

Docetaxel v monoterapii

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve

randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé 3 týždne.

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² každé 3 týždne). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu docetaxelom vzrástol (52% oproti 37%, $p = 0,01$) a skrátila sa doba odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňov, $p = 0,007$), bez vplyvu zostala priemerná doba prežitia (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicín 14 mesiacov, $p = 0,38$) a čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicín 23 týždňov, $p = 0,54$). Tri pacientky liečené docetaxelom (2%) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľčo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9%) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

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

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientov, ktorých predchádzajúca liečba obsahovala antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientov, ktorí dostávali buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² ako 3-hodinovú infúziu. Oba režimy sa podávali každé 3 týždne. Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového podielu pacientov s odpoveďou na liečbu (32% oproti 25%, $p = 0,10$), docetaxel predlžoval medián času do progresie ochorenia (24,6 týždňov oproti 15,6 týždňov; $p < 0,01$) a medián prežívania (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov; $p = 0,03$).

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

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom

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

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

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

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom alebo bez neho; 60% pacientok dostávalo predtým adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či dostávali predtým adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pilotnej štúdii bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH). V tejto štúdii 87% pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95% zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

1 Analýza celého súboru (intent-to-treat)

2 Stanovený medián prežívania

Docetaxel v kombinácii s kapecitabínom

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdii bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1250 mg/ m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/ m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok investigátora) bol 41,6% (docetaxel + kapecitabín) oproti 29,7% (samotný docetaxel); p = 0,0058. Čas do progresie ochorenia bol lepši j v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p < 0,0001). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V štúdii fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňov) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s Best Supportive Care. Podiel 1-ročného prežitia bol taktiež signifikantne vyšši j pri liečbe docetaxelom (40%) v porovnaní s BSC (16%). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liekov súvisiacich s ochorením (p = 0,06) a rádioterapie (p < 0,01). Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8% a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70% a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30-60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ): Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2% IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie(%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4% [95% IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2% [95% IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% IS: 0,876; 1,216]
Celkový podiel odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1% [95% IS: 0,7; 13,5]

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

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú zmeny v bolesti, celkovom hodnotení kvality života stupnicou EuroQoL-5D, stupnicou symptómov karcinómu pľúc, zmeny v celkovom stave podľa Karnofského. Výsledky týchto koncových ukazovateľov podporujú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

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

Karcinóm prostaty

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

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
- Mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov. Všetky 3 režimy sa podávali v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

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

†Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický špecifický antigén

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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (1000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne. V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1-16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1-12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1% a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech ramena TCF so znížením rizika mortality o 22,7%. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95% IS)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% IS) *p-hodnota	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
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	
Podiel pacientov s kontinuálnou progresiou (%)	16,7	25,9

*nestratifikovaný logrank test

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

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

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

Karcinóm hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m², po ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m² a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ($\geq 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m², po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 mg/m² denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ($\geq 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Regionálna liečba rádiáciou sa uskutočnila buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo akcelerovanými/hyperfrakcionovanými režimami rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred alebo po rádioterapii. Pacienti v ramene TPF dostávali profylaxiu antibiotikami a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní počínajúc v deň 5 každého cyklu, alebo ekvivalent. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdií, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), $p = 0,0042$, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28%, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

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

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

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

**Logrank test

***Chi-kvadrát test

Parametre kvality života

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

Parametre klinického prínosu

Špecifická škála výkonnostného stavu pre hlavu a krk (PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálnosti stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní s ramenom PF.

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

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

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, klinickej štúdii fázy III (TAX324). V tejto štúdii bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neodstrániteľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovania orgánu. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania, a úspech zachovania orgánu nebol formálne určený. Pacienti

v docetaxelovom ramene dostávali intravenóznou infúziou 75 mg/m² docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

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

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

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

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m² a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50%. Viac ako 95% docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

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

Porucha pečene

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

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

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

Kapecitabín

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

Cisplatina

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

Cisplatin and 5-fluorouracil

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

Prednisone and dexamethasone

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

Prednisone

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodý etanol

Polysorbát 80

Kyselina citrónová (úprava 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

12 mesiacov

Po otvorení injekčnej liekovky

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

Po pridaní do infúzneho vaku

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

Ak je infúzny roztok docetaxelu po pridaní do infúzneho vaku (nevyrobeného z PVC) uchovávaný pri teplote do 25°C, je stabilný po dobu 6 hodín. Má sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednodinovej intravenózneho infúzie).

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml liekovka typu I z číreho skla s brómbutylovým gumeným uzáverom, s hliníkovou plombou a s plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 4 ml infúzneho koncentrátu.

Škatuľa po 1 alebo 5 liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Ak sa Docetaxel Mylan koncentrát alebo infúzny roztok dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Príprava pre intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

Na získanie potrebnej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna liekovka.

Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg, pomocou kalibrovaných striekačiek s ihlou 21G, asepticky odoberte požadovaný objem infúzneho koncentrátu obsahujúceho 20 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu liekoviek. Napríklad, dávka 140 mg docetaxelu si bude vyžadovať 7 ml infúzneho koncentrátu docetaxelu.

Vstreknite požadovaný objem infúzneho koncentrátu do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcich buď 5% roztoku glukózy alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je potrebná dávka docetaxelu väčšia ako 190 mg použite väčší objem infúzneho roztoku, tak aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Infúzny vak alebo fľašu premiešajte ručne kývavým pohybom.

Roztok v infúznom vaku sa má, pri teplote do 25°C a normálnych svetelných podmienkach, použiť v priebehu 6 hodín vrátane 1 hodiny trvania infúzie pacientovi.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa infúzny roztok Docetaxel Mylan alebo nariedený infúzny roztok musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeninu sa majú zlikvidovať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/748/003 - 1 liekovka
EU/1/11/748/004 - 5 liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. januára 2012

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 Mylan 200 mg/10 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna liekovka s 10 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 200 mg docetaxelu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého etanolu.

Jedna liekovka s 10 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 3,95 g bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je svetložltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

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

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

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

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

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

Karcinóm hlavy a krku

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Odporúčaná dávka

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

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

Docetaxel sa podáva ako jednohodinová infúzia každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

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

V kombinácii s trastuzumabom sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu podaná raz za tri týždne, trastuzumab je podávaný týždenne. V pilotnej klinickej štúdii bola zahájená úvodná infúzia docetaxelu v nasledujúci deň po prvej dávke trastuzumabu. Ďalšie dávky docetaxelu sa podávali bezprostredne po ukončení infúzie trastuzumabu, ak predchádzajúca dávka trastuzumabu bola dobre tolerovaná. Dávkovanie a podávanie trastuzumabu sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s kapecitabínom sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu každé tri týždne kombinovaná s 1250 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne (v priebehu 30 minút po jedle) počas 2 týždňov s následnou 1 týždňovou prestávkou. Výpočet dávky kapecitabínu v závislosti od plochy tela sa nachádza v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

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

Karcinóm prostaty

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

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jedn hodinová infúzia, po ktorej nasleduje 75 mg/m² cisplatiny ako 1 až 3-hodinová infúzia (obidva lieky len v deň 1), potom nasleduje 750 mg/m²

5-fluóruracilu denne ako 24-hodinová kontinuálna infúzia počas 5 dní, so začiatkom na konci infúzie cisplatiny.

Liečba sa opakuje každé tri týždne. Pacientom musí byť podávaná premedikácia antiemetikami a príslušná hydratácia pre podávanie cisplatiny. Na zníženie rizika hematologickej toxicity sa má profylakticky použiť G-CSF (pozri taktiež Úprava dávky v priebehu liečby).

Karcinóm hlavy a krku

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

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

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

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov ≥ 1500 buniek/mm³.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ dlhšie ako jeden týždeň, alebo u nich nastali závažné či kumulatívne

kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², musí sa liečba prerušiť.

Adjuvantná liečba karcinómu prsníka

Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF u pacientok, ktoré sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC). Pacientkám, u ktorých sa vyskytne febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia, sa má dávka docetaxelu znížiť na 60 mg/m² v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m².

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby < 25 000 buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, musí sa v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatiny sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností.

V kombinácii s kapecitabínom

- Modifikácie dávok kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.
- U pacientov, u ktorých sa prvýkrát vyskytol stupeň toxicity 2 a pretrváva do času, kedy má nasledovať ďalšia liečba docetaxel/kapecitabín, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a vrátime 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/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopenia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 1500 buniek/mm³ a hladina krvných doštičiek na > 100 000 buniek/mm³. Ak toxicita pretrváva, ukončíte liečbu. (pozri časť 4.4).

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

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktne odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docetaxelu Mylan pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená. Podávanie Docetaxelu Mylan u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

Na základe analýzy farmakokinetiky v tejto skupine pacientov nie sú žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku. Pre liečbu pacientov 60 a viac ročných docetaxelom v kombinácii s kapecitabínom sa odporúča zredukovať počiatočnú dávku kapecitabínu na 75% (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

4.3 Kontraindikácie

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

Pacienti s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/mm³.

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť

u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu ≥ 1500 buniek/mm³ (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (< 500 buniek/mm³ po dobu sedem alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

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

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

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať.

Kožné reakcie

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

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

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

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m^2 , ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeneových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m^2 docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy $> 2,5 \times \text{ULN}$ a hladinou bilirubínu $> 1 \times \text{ULN}$; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

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

Poruchy oka

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

Ostatné

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

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

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Kongestívne srdcové zlyhanie (CHF-Congestive Heart Failure)

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

Leukémia

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

Keďže prínos liečby pozorovaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol štatisticky významný pri prežívaní bez ochorenia (DFS disease free survival) a celkovom prežívaní (OS – overall survival), pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol vo finálnej analýze úplne preukázaný (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

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

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

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 50 obj. % etanolu (alkohol), t.j. až 3,95 g na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 100 ml piva alebo 40 ml vína na injekčnú liekovku.

To je škodlivé pre osoby trpiace alkoholizmom.

Má sa to zobrať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže ovplyvniť účinok iných liekov.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Laktácia:

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

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxel v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

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

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky samotného docetaxelu sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania ťažkej neutropénie (< 500 buniek/mm³) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dávnenie, stomatitída, diareja a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

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

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

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne: hyperpigmentácia, zápal, sčervenanie alebo vysušenie kože, flebitída alebo extravazácia a opuch žily. Zaznamenala sa retencia tekutín vrátane takých účinkov ako je periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa obvykle objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Retencia tekutín je kumulatívna, čo do výskytu a závažnosti (pozri časť 4.4).

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7%)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4%); Anémia (G3/4: 8,9%); Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (G4: 0,2%)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4%); Dysgeúzia (závažná: 0,07%)		

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 1000 mg/m² a priemerný čas do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (interval 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (priemerná kumulatívna dávka:

818,9 mg/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7%); Anémia (G3/4: 9,4%); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8%)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2%)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 0,4%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5%); Stomatitída (G3/4: 7,8%); Diarea (G3/4: 6,2%); Vracanie (G3/4: 5%), Obstipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4%); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1%); Retencia tekutín (závažná: 1,2%); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5%); G3/4 vzostup alkalického fosfatázy v krvi (< 2,5%)	G3/4 vzostup AST (< 1%); G3/4 vzostup ALT (< 1%)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5%); Anémia (G3/4: 6,9%); Trombocytopénia (G4: 0,5%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 3,7%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia (G3/4: 0,7%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6%); Vracanie (G3/4: 7,6%); Diarea (G3/4: 6,4%); Stomatitída (G3/4: 2%)	Obstipácia	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7%); Kožné reakcie (G3/4: 0,2%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5%)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,7%); Horúčka (G3/4: 1,2%)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1%); G3/4 vzostup ALT (1,3%)	G3/4 vzostup AST (0,5%); G3/4 vzostup alkalického fosfatázy v krvi (0,3%)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropénická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakovácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; Artralgia; Bolesť v končatinách; Bolesť kostí; Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia; Periférny edém; Pyrexia; Únava; Zápal slizníc; Bolesť; Ochorenie podobné chrípke; Bolesť na hrudníku; Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32% neutropénia stupňa 3/4 oproti 22%, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97% pacientov, u 76% stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23% oproti 17% u pacientov liečených docetaxelom samotným).

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (G3/4: < 1%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 63%); Anémia (G3/4: 10%)	Trombocytopénia (G3/4: 3%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1%) Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (G3/4: 2%)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: < 1%); Parestézia (G3/4: < 1%)	Závraty; Bolesť hlavy (G3/4: < 1%); Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená laktimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngálna bolesť (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Kašeľ (G3/4: < 1%); Epistaxa (G3/4: < 1%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 18%); Diareja (G3/4: 14%); Nauzea (G3/4: 6%); Vracanie (G3/4: 4%); Obstipácia (G3/4: 1%); Abdominálna bolesť (G3/4: 2%); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2%)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: < 1%); Odfarbenie nechtoch; Onycholýza (G3/4: 1%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Bolesť v končatinách (G3/4: < 1%); Bolesť chrbta (G3/4: 1%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Únava/slabosť (G3/4: 5%); Periférny edém (G3/4: 1%)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prostaty pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre adjuvantnú liečbu Docetaxelom 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4%); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocytopénia (G3/4: 1,6%); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: <0,1%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%)	Synkopa (G3/4: 0%); Neurotoxická (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1%)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1%);	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2%)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5%)	Hypotenzia (G3/4: 0%); Flebitída (G3/4: 0%)	Lymfedém (G3/4: 0%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0%); Stomatitída (G3/4: 6,0%); Vracanie (G3/4: 4,2%); Diareja (G3/4: 3,4%); Obstipácia (G3/4: 0,5%)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: <3%); Kožné poruchy (G3/4: 0,6%); Zmeny na nechtach (G3/4: 0,4%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 10,0%); Horúčka (G3/4: NA) Periférny edém (G3/4: 0,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0%); Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre adjuvantnú liečbu Docetaxelom 75 mg/m² 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 priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 10 pacientov spomedzi 84 pacientov s periférnou senzorickou neuropatiou pri ukončení chemoterapie v štúdií karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V štúdií TAX316 sa u 26 pacientok (3,5%) v TAC ramene a 17 pacientok (2,3%) vo FAC ramene vyskytlo kongestívne zlyhanie srdca. U všetkých pacientok okrem jednej v každom ramene bolo CHF diagnostikované viac ako 30 dní po období liečby. Dve pacientky v TAC ramene a 4 pacientky vo FAC ramene zomreli na zlyhanie srdca.

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

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

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

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

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

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

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

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

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

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

Neutropenické komplikácie

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

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia; Infekcie (G3/4: 11,7%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocytopénia (G3/4: 8,8%); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7%)	Závraty (G3/4: 2,3%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3%)
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia (G3/4: 0,%)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (G3/4: 0%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea (G3/4: 19,7%); Nauzea (G3/4: 16%); Stomatitída (G3/4: 23,7%); Vracanie (G3/4: 14,3%)	Obstipácia (G3/4: 1,0%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,0%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,7%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Svrbiaca vyrážka (G3/4:0,7%); Zmeny na nechtoch (G3/4:0,7%); Exfoliácia kože (G3/4:0%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4:19,0%); Horúčka (G3/4: 2,3%); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1%)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 6,3%); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3%); Anémia (G3/4: 9,2%); Trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6%)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischémia (G3/4: 1,7%)	Arytmia (G3/4: 0,6%)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6%); Stomatitída (G3/4: 4,0%); Hnačka (G3/4: 2,9%); Vracanie (G3/4: 0,6%)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/ody n ofágia (G3/4: 0,6%); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6%)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4%); Horúčka (G3/4: 0,6%); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,6%)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5%); Anémia (G3/4: 12,4%); Trombocytopénia (G3/4: 4,0%); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%)	Závraty (G3/4: 2,0%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0%)	Myokardiálna ischémia
Poruchy ciev			Poruchy žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 13,9%); Stomatitída (G3/4: 20,7%); Vracanie (G3/4: 8,4%); Hnačka (G3/4: 6,8%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 12,0%); Obstipácia (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,2%); Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%); Svrbiaca vyrážka	Suchá koža; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Retencia tekutín (G3/4: 1,2%); Opuch (G3/4: 1,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles hmotnosti		Nárast hmotnosti

Post-marketingový výskyt

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí a prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, pulmonálnej fibrózy a respiračného zlyhania, niekedy fatálne. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropenická enterokolitída. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žľazových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy obličiek a močových ciest

Bola hlásená renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne u 20% týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako súčasná liečba nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením. Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS $\geq$ 80%, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5.dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69% pacientok, ktoré dostávali TAC a 72% pacientok, ktoré dostávali FAC. Uskutočnili sa dve predbežné analýzy a jedna finálna analýza. Prvá predbežná analýza bola plánovaná 3 roky po dátume ukončenia polovice náboru. Druhá predbežná analýza bola vykonaná po zaznamenaní celkovo 400 DFS udalostí, čo viedlo k mediánu sledovania 55 mesiacov. Finálna analýza sa uskutočnila keď všetci pacienti dosiahli návštevu po 10 rokoch sledovania (okrem prípadov DFS udalosti alebo „lost to follow up“). Prežívanie bez ochorenia (DFS) bol primárny koncový bod účinnosti a celkové prežívanie (OS) bol sekundárny koncový bod účinnosti.

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

Celkovo, výsledky štúdie preukázali pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC v porovnaní s FAC.

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95% IS	p =	Hazard ratio*	95% IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,9	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,9	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluórouracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3% pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2% pacientkám, ktoré dostávali FAC.

Uskutočnila sa jedna primárna analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primárna analýza sa vykonala po vyše 5 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 77 mesiacov). Aktualizovaná analýza sa vykonala po 10 rokoch sledovania všetkých pacientok (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) (pokiaľ sa nejednalo o DFS prípad alebo neboli skôr vyradené zo sledovania). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (Disease-free survival - DFS) a sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (Overall survival - OS).

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

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v ramene TAC	Prežívanie bez ochorenia	
		Hazard ratio*	95% IS
Celkovo	539	0,68	0,49-0,93
Veková kategória 1			
<50 rokov	260	0,67	0,43-1,05
≥50 rokov	279	0,67	0,43-1,05
Veková kategória 2			
<35 rokov	42	0,31	0,11-0,89
≥35 rokov	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	195	0,7	0,45-1,1
Pozitívny	344	0,62	0,4-0,97
Veľkosť tumoru			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (zahŕňa nedosiahnutie stupňa)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopauzálny stav			
Pre-Menopauzálny	285	0,64	0,40-1
Post-Menopauzálny	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluórouracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti,

ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

Docetaxel v monoterapii

V skupine pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve

randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé 3 týždne.

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² každé 3 týždne). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu docetaxelom vzrástol (52% oproti 37%, $p = 0,01$) a skrátila sa doba odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňov, $p = 0,007$), bez vplyvu zostala priemerná doba prežitia (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicín 14 mesiacov, $p = 0,38$) a čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicín 23 týždňov, $p = 0,54$). Tri pacientky liečené docetaxelom (2%) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľčo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9%) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

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

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientov, ktorých predchádzajúca liečba obsahovala antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientov, ktorí dostávali buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² ako 3-hodinovú infúziu. Oba režimy sa podávali každé 3 týždne. Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového podielu pacientov s odpoveďou na liečbu (32% oproti 25%, $p = 0,10$), docetaxel predlžoval medián času do progresie ochorenia (24,6 týždňov oproti 15,6 týždňov; $p < 0,01$) a medián prežívania (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov; $p = 0,03$).

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

Docetaxel v kombinácii s doxorubicínom

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

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

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

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m²) s trastuzumabom alebo bez neho; 60% pacientok dostávalo predtým adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či dostávali predtým adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pilotnej štúdii bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH). V tejto štúdii 87% pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95% zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

1 Analýza celého súboru (intent-to-treat)

2 Stanovený medián prežívania

Docetaxel v kombinácii s kapecitabínom

Údaje získané z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III podporujú použitie docetaxelu v kombinácii s kapecitabínom na liečbu pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie obsahujúcej antracyklíny. V tejto štúdii bolo randomizovaných 255 pacientok na liečbu docetaxelom (75 mg/m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne) a kapecitabínom (1250 mg/ m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, potom nasleduje týždňová prestávka). 256 pacientok bolo randomizovaných na liečbu samotným docetaxelom (100 mg/ m² v jednod hodinovej intravenózne j infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p = 0,0126). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok investigátora) bol 41,6% (docetaxel + kapecitabín) oproti 29,7% (samotný docetaxel); p = 0,0058. Čas do progresie ochorenia bol lepši j v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p < 0,0001). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V štúdii fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňov) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s Best Supportive Care. Podiel 1-ročného prežitia bol taktiež signifikantne vyšši j pri liečbe docetaxelom (40%) v porovnaní s BSC (16%). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liekov súvisiacich s ochorením (p = 0,06) a rádioterapie (p < 0,01). Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8% a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70% a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30-60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ): Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2% IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie(%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4% [95% IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2% [95% IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% IS: 0,876; 1,216]
Celkový podiel odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1% [95% IS: 0,7; 13,5]

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

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú zmeny v bolesti, celkovom hodnotení kvality života stupnicou EuroQoL-5D, stupnicou symptómov karcinómu pľúc, zmeny v celkovom stave podľa Karnofského. Výsledky týchto koncových ukazovateľov podporujú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

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

Karcinóm prostaty

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

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
- Mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov. Všetky 3 režimy sa podávali v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

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

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

†Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický špecifický antigén

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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxelom (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F) (750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (1000 mg/m² denne počas 5 dní). Dĺžka liečebného cyklu v ramene TCF bola 3 týždne a v ramene CF 4 týždne. V ramene TCF bol priemerný počet 6 cyklov na pacienta (v rozsahu 1-16) v porovnaní s ramenom CF, kde bol priemerný počet 4 cykly na pacienta (v rozsahu 1-12). Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do progresie ochorenia (TTP). Zníženie rizika progresie bolo 32,1% a bolo spojené so štatisticky významne dlhším TTP (p = 0,0004) v prospech ramena TCF. Celkové prežívanie bolo taktiež štatisticky významne dlhšie (p = 0,0201) v prospech ramena TCF so znížením rizika mortality o 22,7%. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Účinnosť docetaxelu v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka

Koncový ukazovateľ	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (mesiace) (95% IS)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% IS)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-hodnota	0,0004	

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

*nestratifikovaný logrank test

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

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

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

Karcinóm hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)
Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdií fázy III (TAX323). V tejto štúdií bolo 358 pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Pacienti v docetaxelovom ramene dostávali docetaxel (T) v dávke 75 mg/m², po ktorom nasledovala cisplatina v dávke 75 mg/m² a potom 5-fluóruracil v dávke 750 mg/m² denne ako kontinuálna infúzia počas 5 dní (TPF). Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ($\geq 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (TPF/RT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m², po ktorom nasledoval 5-fluóruracil (F) v dávke 1000 mg/m² denne počas 5 dní. Tento režim bol podávaný každé 3 týždne v 4 cykloch v prípade, že po 2 cykloch sa pozorovala aspoň minimálna odpoveď ($\geq 25\%$ redukcia veľkosti tumoru meranej dvojdimenzionálne). Na konci chemoterapie v trvaní minimálne 4 týždne a maximálne 7 týždňov sa pacienti bez progresie ochorenia podrobili rádioterapii (RT) v trvaní 7 týždňov podľa inštitucionalizovaných smerníc (PF/RT). Regionálna liečba rádiáciou sa uskutočnila buď s konvenčnou frakciou (1,8 Gy-2,0 Gy jedenkrát denne, 5 dní týždenne pri celkovej dávke 66 až 70 Gy), alebo akcelerovanými/hyperfrakcionovanými režimami rádioterapie (dvakrát denne, s minimálnym medzifrakčným intervalom 6 hodín, 5 dní týždenne). Celkovo sa odporúčalo 70 Gy pre akcelerované režimy a 74 Gy pre hyperfrakcionované schémy. Po chemoterapii bola operačná resekcia povolená pred alebo po rádioterapii. Pacienti v ramene TPF dostávali profylaxiu antibiotikami a to ciprofloxacín 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní počínajúc v deň 5 každého cyklu, alebo ekvivalent. Primárny koncový ukazovateľ v tejto štúdií, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), $p = 0,0042$, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28%, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

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

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

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

**Logrank test

***Chi-kvadrát test

Parametre kvality života

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

Parametre klinického prínosu

Špecifická škála výkonnostného stavu pre hlavu a krk (PSS-HN) určená na meranie zrozumiteľnosti reči, schopnosti jesť na verejnosti a normálnosti stravy bola štatisticky významne lepšia v prospech TPF v porovnaní s ramenom PF.

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

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

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, klinickej štúdií fázy III (TAX324). V tejto štúdií bolo 501 pacientov s lokálne pokročilým SCCHN, ktorých WHO výkonnostný stav bol 0 alebo 1, a boli randomizovaní do jedného alebo do dvoch ramien liečby. Populácia štúdie pozostávala z pacientov s technicky neodstrániteľným ochorením, pacientov s malou pravdepodobnosťou chirurgickej liečby a pacientov, u ktorých je snaha zachovania orgánu. Zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa odráža iba v koncových ukazovateľoch prežívania, a úspech zachovania orgánu nebol formálne určený. Pacienti

v docetaxelovom ramene dostávali intravenóznou infúziou 75 mg/m² docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m² podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatinu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruuracilu (F) v dávke 1000 mg/m²/deň od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

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

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

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

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m² a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50%. Viac ako 95% docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

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

Porucha pečene

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

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

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

Kapecitabín

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluóruracil

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

Prednizón a dexametazón

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

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodý etanol

Polysorbát 80

Kyselina citrónová (úprava 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

12 mesiacov

Po otvorení injekčnej liekovky

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

Po pridaní do infúzneho vaku

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

Ak je infúzny roztok docetaxelu po pridaní do infúzneho vaku (nevyrobeného z PVC) uchovávaný pri teplote do 25°C, je stabilný po dobu 6 hodín. Má sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jedn hodinovej intravenózne j infúzie).

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml liekovka typu I z číreho skla s brómbutylovým gumeným uzáverom, s hliníkovou plombou a s plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 10 ml infúzneho koncentrátu.

Škatuľa po 1 alebo 5 liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Ak sa Docetaxel Mylan koncentrát alebo infúzny roztok dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Príprava pre intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

Na získanie potrebnej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac ako jedna liekovka.

Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg, pomocou kalibrovaných striekačiek s ihlou 21G, asepticky odoberte požadovaný objem infúzneho koncentrátu obsahujúceho 20 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu liekoviek. Napríklad, dávka 140 mg docetaxelu si bude vyžadovať 7 ml infúzneho koncentrátu docetaxelu.

Vstreknite požadovaný objem infúzneho koncentrátu do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcich buď 5% roztoku glukózy alebo infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je potrebná dávka docetaxelu väčšia ako 190 mg použite väčší objem infúzneho roztoku, tak aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Infúzny vak alebo fľašu premiešajte ručne kývavým pohybom.

Roztok v infúznom vaku sa má, pri teplote do 25°C a normálnych svetelných podmienkach, použiť v priebehu 6 hodín vrátane 1 hodiny trvania infúzie pacientovi.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa infúzny roztok Docetaxel Mylan alebo nariedený infúzny roztok musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeninu sa majú zlikvidovať.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/748/005 - 1 liekovka
EU/1/11/748/006 - 5 liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. január 2012

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 UVOLENIE 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 ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Francúzsko

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. ĎALŠIEPODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).
Jedna liekovka s 1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 liekovka s obsahom 1 ml
5 liekoviek s obsahom 1 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pripravený na pridanie do infúzneho roztoku

Odoberte požadované množstvo infúzneho koncentrátu docetaxelu (20 mg/ml) z liekovky a pridajte priamo do infúzneho roztoku.

Liekovka na jedno použitie.

Na intravenózne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Pre čas použiteľnosti nariedeného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/748/001 - 1 liekovka
EU/1/11/748/002 - 5 liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA LIEKOVKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml sterilný 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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).
Jedna liekovka so 4 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 liekovka s obsahom 4 ml
5 liekoviek s obsahom 4 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pripravený na pridanie do infúzneho roztoku

Odoberte požadované množstvo infúzneho koncentrátu docetaxelu (20 mg/ml) z liekovky a pridajte priamo do infúzneho roztoku.

Liekovka na jedno použitie.

Na intravenózne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Pre čas použiteľnosti nariedeného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/748/003 - 1 liekovka
EU/1/11/748/004 - 5 liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA LIEKOVKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml sterilný 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

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).
Jedna liekovka s 10 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 200 mg docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 liekovka s obsahom 10 ml
5 liekoviek s obsahom 10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pripravený na pridanie do infúzneho roztoku

Odoberte požadované množstvo infúzneho koncentrátu docetaxelu (20 mg/ml) z liekovky a pridajte priamo do infúzneho roztoku.

Liekovka na jedno použitie.

Na intravenózne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Pre čas použiteľnosti nariedeného lieku si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/748/005 - 1 liekovka
EU/1/11/748/006 - 5 liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA LIEKOVKU
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml sterilný koncentrát
docetaxel
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

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

200 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Docetaxel Mylan 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 alebo nemocničného lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
3. Ako používať Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml a na čo sa používa

Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Docetaxel Mylan vám predpísal váš lekár 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 Mylan 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 Mylan podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno Docetaxel Mylan podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Co potrebuje vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Nepoužívajte Docetaxel Mylan

- ak ste alergický na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docetaxelu Mylan.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol. Poradte sa s vaším lekárom, ak trpíte závislosťou od alkoholu alebo poškodením funkcie pečene. Pozrite tiež časť „Docetaxel Mylan obsahuje alkohol“ nižšie.

Iné lieky a Docetaxel Mylan

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že Docetaxel Mylan alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa svojím lekárom.

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

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

Počas liečby Docetaxelom Mylan nesmiete dojčiť.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol

Tento liek obsahuje 50 obj. % etanolu (alkoholu), tj. až 0,395 g na liekovku, čo zodpovedá 10 ml piva alebo 4 ml vína na liekovku.

Škodlivý pre ľudí trpiacich závislosťou od alkoholu.

Má sa to zobrať do úvahy, ak ste tehotná alebo dojčiaca žena, u detí a vysokorizikových skupín pacientov s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinok iných liekov.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan vám podá zdravotnícky pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vypočíta plochu povrchu vášho tela v štvorcových metroch (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

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

Frekvencia podávania

Zvyčajne vám bude infúzia podaná raz za 3 týždne.

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

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

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

Závažnosť nežiaducich účinkov Docetaxelu Mylan sa môže zvýšiť, keď sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

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

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

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

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek

- horúčka. Ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite sa musíte skontaktovať so svojim lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo mravenčenia, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví)
- sčervnenie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.

Časté (postihujú najviac 1 z 10 osôb):

- plesňová infekcia úst (kandidóza úst)
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečeneových enzýmov (preto sú potrebné pravidelné krvné testy).

Menej časté (postihujú najviac 1 zo 100 osôb):

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

Frekvencia neznáma:

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku (nevyrobeného z PVC). Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a zvyčajne sa nemá prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25°C, vrátane jednej hodiny infúzie.

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

Infúzny roztok docetaxelu je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a má byť zlikvidovaný.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml obsahuje

Liečivo je docetaxel. Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna liekovka obsahuje 20 mg docetaxelu.

Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová.

Ako vyzerá Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml a obsah balenia

Docetaxel Mylan infúzny koncentrát je svetložltý až hnedožltý roztok.

Koncentrát sa dodáva v liekovke z číreho bezfarebného skla s gumeným uzáverom a plastovým vyklápacím viečkom.

Každá liekovka obsahuje 1 ml koncentráту.

Každá škatuľa obsahuje 1 alebo 5 liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Česká republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE INFÚZNEHO KONCENTRÁTU DOCETAXEL MYLAN

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

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie:

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

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

Príprava na intravenózne podanie:

Príprava infúzneho roztoku:

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

Docetaxel Mylan infúzny koncentrát nevyžaduje ŽIADNE predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

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

Koncentrácia docetaxelu v Docetaxele Mylan je 20 mg/ml.

- Potom aplikujte jednou injekciou (jeden vpich) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej buď 5%-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného roztoku na infúziu. Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho roztoku tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska musí zriedenie prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.
- Ak je infúzny roztok docetaxelu po pridaní do infúzneho vaku uchovávaný pri teplote do 25°C, je stabilný po dobu 6 hodín. Musí sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednohodinovej intravenózne infúzie).
Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná vo vakoch nevyrobených z PVC až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C.
Infúzny roztok docetaxelu je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Mylan vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia:

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

Písomná informácia pre používateľa

Docetaxel Mylan 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 alebo nemocničného lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
3. Ako používať Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml a na čo sa používa

Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Docetaxel Mylan vám predpísal váš lekár 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 Mylan 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 Mylan podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno Docetaxel Mylan podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Nepoužívajte Docetaxel Mylan

- ak ste alergický na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docetaxelu Mylan.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol. Poradte sa s vaším lekárom, ak trpíte závislosťou od alkoholu alebo poškodením funkcie pečene. Pozrite tiež časť „Docetaxel Mylan obsahuje alkohol“ nižšie.

Iné lieky a Docetaxel Mylan

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi. Je to preto, že Docetaxel Mylan alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

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

Počas liečby Docetaxelom Mylan nesmiete dojčiť.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol

Tento liek obsahuje 50 obj. % etanolu (alkoholu), tj. až 1,58 g na liekovku, čo zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml vína na liekovku.

Škodlivý pre ľudí trpiacich závislosťou od alkoholu.

Má sa to zobrať do úvahy, ak ste tehotná alebo dojčiaca žena, u detí a vysokorizikových skupín pacientov s ochorením pečene alebo epilepsiou.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinok iných liekov.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan vám podá zdravotnícky pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vypočíta plochu povrchu vášho tela v štvorcových metroch (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

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

Frekvencia podávania

Zvyčajne vám bude infúzia podaná raz za 3 týždne.

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

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

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

Závažnosť nežiaducich účinkov Docetaxelu Mylan sa môže zvýšiť, keď sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

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

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

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

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek
- horúčka. Ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite sa musíte skontaktovať so svojim lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo mravenčenia, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.

Časté (postihujú najviac 1 z 10 osôb):

- plesňová infekcia úst (kandidóza úst)
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehltaní
- krvácanie
- vzostup pečenných enzýmov (preto sú potrebné pravidelné krvné testy).

Menej časté (postihujú najviac 1 zo 100 osôb):

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

Frekvencia neznáma:

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou).

- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku (nevyrobeného z PVC). Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a zvyčajne sa nemá prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25°C, vrátane jednej hodiny infúzie.

Fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčania bola preukázaná vo vakoch nevyrobených z PVC až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C.

Infúzny roztok docetaxelu je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a má byť zlikvidovaný.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml obsahuje

Liečivo je docetaxel. Každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna liekovka obsahuje 80 mg docetaxelu.

Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová.

Ako vyzerá Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml a obsah balenia

Docetaxel Mylan infúzny koncentrát je svetložltý až hnedožltý roztok.

Koncentrát sa dodáva v liekovke z číreho bezfarebného skla s gumeným uzáverom a plastovým vyklápacím viečkom.

Každá liekovka obsahuje 4 ml koncentrátu.

Každá škatuľa obsahuje 1 alebo 5 liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Česká republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE INFÚZNEHO KONCENTRÁTU DOCETAXEL MYLAN

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

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie:

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

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

Príprava na intravenózne podanie:

Príprava infúzneho roztoku:

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

Docetaxel Mylan infúzny koncentrát nevyžaduje ŽIADNE predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

- Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie a má byť použitá ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa. Na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku infúzneho koncentrátu Docetaxel Mylan. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml koncentrátu.
- Asepticky odoberte požadované množstvo infúzneho koncentrátu Docetaxel Mylan s použitím kalibrovannej striekačky.

Koncentrácia docetaxelu v Docetaxele Mylan je 20 mg/ml.

- Potom aplikujte jednou injekciou (jeden vpich) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej buď 5%-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného roztoku na infúziu. Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho roztoku tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska musí zriedenie prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávaní sú v zodpovednosti používateľa.
- Ak je infúzny roztok docetaxelu po pridaní do infúzneho vaku uchovávaný pri teplote do 25°C, je stabilný po dobu 6 hodín. Musí sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednohodinovej intravenózne infúzie).
Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná vo vakoch nevyrobených z PVC až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C.
Infúzny roztok docetaxelu je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Mylan vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia:

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

Písomná informácia pre používateľa

Docetaxel Mylan 200 mg/10 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 alebo nemocničného lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
3. Ako používať Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml a na čo sa používa

Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu.

Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Docetaxel Mylan vám predpísal váš lekár 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 Mylan 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 Mylan podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno Docetaxel Mylan podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Nepoužívajte Docetaxel Mylan

- ak ste alergický na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docetaxelu Mylan.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol. Poradte sa s vaším lekárom, ak trpíte závislosťou od alkoholu alebo poškodením funkcie pečene. Pozrite tiež časť „Docetaxel Mylan obsahuje alkohol“ nižšie.

Iné lieky a Docetaxel Mylan

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že Docetaxel Mylan alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

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

Počas liečby Docetaxelom Mylan nesmiete dojčiť.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol

Tento liek obsahuje 50 obj. % etanolu (alkoholu), tj. až 3,95 g na liekovku, čo zodpovedá 100 ml piva alebo 40 ml vína na liekovku.

Škodlivý pre ľudí trpiacich závislosťou od alkoholu.

Má sa to zobrať do úvahy, ak ste tehotná alebo dojčiaca žena, u detí a vysokorizikových skupín pacientov s ochorením pečene alebo epilepsiou.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zmeniť účinok iných liekov.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan vám podá zdravotnícky pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vypočíta plochu povrchu vášho tela v štvorcových metroch (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

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

Frekvencia podávania

Zvyčajne vám bude infúzia podaná raz za 3 týždne.

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

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

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

Závažnosť nežiaducich účinkov Docetaxelu Mylan sa môže zvýšiť, keď sa Docetaxel Mylan podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

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

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

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

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek
- horúčka. Ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite sa musíte skontaktovať so svojim lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo mravenčenia, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.

Časté (postihujú najviac 1 z 10 osôb):

- plesňová infekcia úst (kandidóza úst)
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehltaní
- krvácanie
- vzostup pečenných enzýmov (preto sú potrebné pravidelné krvné testy).

Menej časté (postihujú najviac 1 zo 100 osôb):

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

Frekvencia neznáma:

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou).

- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku (nevyrobeného z PVC). Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a zvyčajne sa nemá prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25°C, vrátane jednej hodiny infúzie.

Fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčania bola preukázaná vo vakoch nevyrobených z PVC až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C.

Infúzny roztok docetaxelu je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a má byť zlikvidovaný.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml obsahuje

Liečivo je docetaxel. Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna liekovka obsahuje 200 mg docetaxelu.

Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová.

Ako vyzerá Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml a obsah balenia

Docetaxel Mylan infúzny koncentrát je svetložltý až hnedožltý roztok.

Koncentrát sa dodáva v liekovke z číreho bezfarebného skla s gumeným uzáverom a plastovým vyklápacím viečkom.

Každá liekovka obsahuje 10 ml koncentrátu.

Každá škatuľa obsahuje 1 alebo 5 liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Česká republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE INFÚZNEHO KONCENTRÁTU DOCETAXEL MYLAN

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

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie:

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

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

Príprava na intravenózne podanie:

Príprava infúzneho roztoku:

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

Docetaxel Mylan infúzny koncentrát nevyžaduje ŽIADNE predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

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

Koncentrácia docetaxelu v Docetaxele Mylan je 20 mg/ml.

- Potom aplikujte jednou injekciou (jeden vpich) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše obsahujúcej buď 5%-ný roztok glukózy alebo 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného roztoku na infúziu. Ak je požadovaná dávka docetaxelu vyššia ako 190 mg, použite väčší objem infúzneho roztoku tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska musí zriedenie prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.
- Ak je infúzny roztok docetaxelu po pridaní do infúzneho vaku uchovávaný pri teplote do 25°C, je stabilný po dobu 6 hodín. Musí sa použiť v priebehu 6 hodín (vrátane jednohodinovej intravenózne infúzie).
Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná vo vakoch nevyrobených z PVC až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C.
Infúzny roztok docetaxelu je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Mylan vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia:

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