

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml s koncentrátom obsahuje docetaxel (ako trihydrát) v množstve zodpovedajúcom 20 mg docetaxelu (bezvodého). Viskózný roztok obsahuje 40 mg/ml docetaxelu (bezvodého).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá jednodávková injekčná liekovka obsahuje 13 % (m/m) 95 %-ného etanolu v/v vo vode na injekciu (252 mg 95 %-ného etanolu v/v).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Koncentrát je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Rozpúšťadlo je bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty.

TAXOTERE v kombinácii s androgénovou depriváčnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho alebo s prednizolónom alebo bez neho, sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty.

Adenokarcinóm žalúdka

TAXOTERE 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

Pre metastatický hormonálne senzitivný karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné použitie prednizónu alebo prednizolónu, je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

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

Docetaxel sa podáva ako jednoodinová 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

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

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednododinová 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 vrátíme sa k 100 % pôvodnej dávke.
- U pacientov s druhým výskytom stupňa toxicity 2, alebo s prvým výskytom stupňa toxicity 3 kedykoľvek počas liečebného cyklu, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a potom pokračujeme liečbou s docetaxelom 55 mg/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 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 alkalickú fosfatázu na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktné odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

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

Podávanie TAXOTERE u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

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

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/mm³.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu ≥ 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).

Gastrointestinálne reakcie

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

Hypersenzitívne reakcie

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

Kožné reakcie

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

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s 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/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT by sa mali stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov

nemožno odporučiť žiadne znižovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s 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.

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

Poruchy oka

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

Druhé primárne malignity

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

Syndróm lýzy tumoru

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

Ostatné

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

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

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Kongestívne srdcové zlyhanie (Congestive heart failure, CHF)

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

Starší ľudia

Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

Z počtu 545 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (STAMPEDE) bolo 296 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 48 pacientov vo veku 75 rokov alebo starší. V skupine pacientov liečených docetaxelom hlásilo hypersenzitívnu reakciu, neutropéniu, anémiu, retenciu tekutín, dyspnoe a zmeny na nechtach viac pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku menej ako 65 rokov. Ani jeden nárast frekvencie nedosiahol rozdiel 10% oproti kontrolnému ramenu. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bola hlásená neutropénia, anémia, hnačka, dyspnoe a infekcia horných dýchacích ciest s vyššou incidenciou v porovnaní s mladšími pacientmi (vyššia najmenej o 10%).

Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 13 % (m/m) 95 %-ného etanolu v/v (alkoholu), t.j. do 252 mg 95 %-ného etanolu v/v v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 6 ml piva alebo 2,6 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu 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 karboplatingy zvýšil asi o 50 % v porovnaní s hodnotami, ktoré sa predtým zaznamenali u karboplatingy podávanej v monoterapii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

Gravidita

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

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.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 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 (TAX327), 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).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

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

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

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

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 TAXOTERE 100 mg/m² v monoterapii

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 %); Bolest'	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolest' v hrudi (závažná 0,4 %) bez postihnutia srdca	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzostup AST (< 3 %); G3/4 vzostup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

Údaje o reverzibilitě sú dostupné asi u 35,3 % pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/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 TAXOTERE 75 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5 %)	

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

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

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5 %); Anémia (G3/4: 6,9 %); Trombocytopenia (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 %)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Vracanie (G3/4: 7,6 %); Diarea (G3/4: 6,4 %); Stomatitída (G3/4: 2 %)	Obstipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7 %); Kožné reakcie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9 %); Retencia tekutín (závažná: 0,7 %); Horúčka (G3/4: 1,2 %)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1 %); G3/4 vzostup ALT (1,3 %)	G3/4 vzostup AST (0,5 %); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (0,3 %)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32 %); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; Artralgia; Bolesť v končatinách; Bolesť kostí; Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia; Periférny edém; Pyrexia; Únava; Zápal slizníc; Bolesť; Ochorenie podobné chrípke; Bolesť na hrudníku; Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s kapecitabínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24 %); Alopécia (G3/4: 6 %); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2 %)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: < 1 %); Zafarbenie 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 metastatickom kastrochne rezistentnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

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

^a zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); 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 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Diarea (G3/4: 3,4 %); Obstipácia (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: <3 %); 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 %)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 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 štúdiu TAX316 sa periférna senzorická neuropatia objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 84 pacientov (11,3%) v ramene TAC a u 15 pacientov (2 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 10 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie alopecie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia, u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. 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. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie alopecie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdiu TAX316 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie bola hlásená u 202 (27,2 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a 125 (17,0 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Pozorovalo sa pretrvávanie amenorey na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) u 121 (16,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie amenorey, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie amenorey u 7 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 119 (16,0 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 23 (3,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v ramene TAC (2,6 %) a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC.

V štúdiu TAX316 bol hlásený lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 11 (1,5 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 6 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) pacienta v ramene FAC.

V štúdiu TAX 316 bola hlásená asténia, ktorá sa objavila počas sledovaného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie u 236 (31,7 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 180 (24,5 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (stredná doba sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 29 (3,9 %) pacientov v ramene TAC a u 16 (2,2 %) pacientov v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805, periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 2 (0,4 %) pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti (0 %) v ramene TAC periférny edém a bolo pozorované pretrvávanie u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC. Lymfoedém, ktorý sa spustil počas liečebného obdobia pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávanie asténie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia bolo pozorované pretrvávanie u 2 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 43 (0,4 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Jeden (0,1 %) pacient v ramene TAC a 1 (0,1 %) pacient v ramene FAC zomreli na následky AML počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov). Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 (0,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC.

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

Neutropénické komplikácie

Nasledujúca tabuľka ukazuje, že výskyt neutropénie stupňa 4, febrilnej neutropénie a neutropénickej 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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3 %); Anémia (G3/4: 9,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 5,2 %)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nie závažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna 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 %)	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 %); Obštipácia (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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

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

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie.

Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, zvyčajne predchádzané periférnym lymfedémom. Boli hlásené prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe žiarením.

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

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

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe 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: L01CD02

Mechanizmus účinku

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

Pri 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

TAXOTERE v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS ≥ 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC

rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolus v prvý deň. G-CSF sa podávala ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5.dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69 % pacientok, ktoré dostávali TAC a 72 % pacientok, ktoré dostávali FAC.

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

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

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

Analýza pacientok liečených TAC, ktoré sú rozdelené 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	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie TAXOTERE v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu.

1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď TAXOTERE v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa

kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. TAXOTERE sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ tumormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg raz denne až po dobu do 5 rokov. Aplikovala sa adjuvantná rádioterapia v súlade s odporúčaniami zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % 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-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

TAXOTERE 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, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

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

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej 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 %).

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

TAXOTERE v kombinácii s trastuzumabom

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

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

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

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

²Stanovený medián prežívania

TAXOTERE 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 lepší v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p < 0,0001). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V 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 vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapie (p < 0,01).

Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8 % a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

TAXOTERE v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperateľnom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70 % a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30-60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii v kombinácii

s karboplatinou (Cb) (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

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

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

*: Korigované pre viacnásobné porovnávania 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1006 pacientov s KPS $\geq$ 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.

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Štúdia STAMPEDE

V randomizovanej multicentrickej, viacramennej, viacstupňovej štúdii (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných ramien:

- Štandardná liečba + docetaxel 75 mg/m², podávané každé 3 týždne v 6 cykloch
- Štandardná liečba samotná

Docetaxelový režim bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

Z 1776 randomizovaných pacientov malo 1086 pacientov (61 %) metastatické ochorenie, 362 pacientov bolo randomizovaných na docetaxel v kombinácii so štandardnou liečbou, 724 pacientov dostávalo štandardnú liečbu samotnú.

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

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

Štúdia CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podávaný na začiatku ADT, každé 3 týždne v 6 cykloch
- ADT samotná

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

^a Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

* p-hodnota na deskriptívny účel.

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

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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxel (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)

(750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (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	
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 (TAX 323). 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 (≥ 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 (≥ 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 štúdii, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), $p = 0,0042$, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28 %, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

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

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

*Coxov model (upravený vzhlľadom 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/m^2 docetaxelu (T) v deň 1, po ktorom nasledovala cisplatina (P) v dávke 100 mg/m^2 podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke $1000 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ od dňa 1 do dňa 4. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (TPF/CRT) chemorádioterapiu (CRT). Pacienti v komparatívnom ramene dostávali cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m^2 ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke $1000 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ od dňa 1 do dňa 5. Cykly sa opakovali každé 3 týždne v 3 cykloch. Všetci pacienti, ktorí nemali progresívne ochorenie, dostávali podľa protokolu (PF/CRT) CRT.

Pacienti v oboch ramenách liečby dostávali počas 7 týždňov CRT, po čom nasledovala indukčná chemoterapia s minimálnym odstupom 3 týždne, no nie viac ako 8 týždňov od začatia posledného cyklu (22. až 56. deň posledného cyklu). Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) ako 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) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdií na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m²), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednohodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/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 aneugénnym mechanizmom genotoxický v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Injekčná liekovka koncentráту:
polysorbát 80
kyselina citrónová.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom:
95 %-ný etanol
voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

- 2 roky.
- Roztok premixu: roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu a má sa použiť okamžite po príprave. Dokázalo sa však, že ak sa roztok premixu uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C), jeho chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín.
- Infúzny roztok: infúzny roztok sa má použiť v priebehu 4 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote od 2 °C do 25 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé blistrové balenie obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku koncentrátu a
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku rozpúšťadla

Injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok

7 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I so zeleným vyklápacím viečkom.

Táto injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml roztoku docetaxelu v koncentrácii 40 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 24,4 mg/0,61 ml). Tento plniaci objem sa stanovil počas vývoja TAXOTERE tak, aby kompenzoval stratu tekutiny v priebehu prípravy premixu v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a "mŕtveho objemu". Toto nastavenie zabezpečuje, že po zriedení celkovým obsahom priloženého rozpúšťadla existuje minimálny extrahovateľný objem premixu 2 ml, obsahujúci docetaxel v koncentrácii 10 mg/ml, čo zodpovedá uvedenému množstvu 20 mg/0,5 ml na injekčnú liekovku.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom

7 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s priehľadným bezfarebným vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje 1,5 ml 13 % m/m etanolu (95 %-ný) vo vode na injekciu (plniaci objem: 1,98 ml). Pridanie celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátom na infúzny roztok zaručuje konečnú koncentráciu 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Príprava pre intravenózne podanie

a) Príprava premixu roztoku TAXOTERE (10 mg docetaxelu/ml)

Ak sa injekčné liekovky uchovávajú v chladničke, nechajte požadované množstvo balení TAXOTERE 5 minút pri izbovej teplote (do 25 °C).

Pomocou injekčnej striekačky s upevnenou ihlou asepticky natiahnite celý obsah rozpúšťadla pre TAXOTERE tak, že injekčnú liekovku mierne nakloníte.

Vstreknite celý obsah injekčnej striekačky do príslušnej injekčnej liekovky TAXOTERE.

Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.

Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť po dobu 5 minút pri izbovej teplote (do 25 °C). Skontrolujte, či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach vzhľadom na prítomnosť polysorbátu 80 v zmesi).

Roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu a má sa použiť ihneď po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín pri uchovávaní buď pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C).

b) Príprava infúzneho roztoku

Na dosiahnutie požadovanej dávky docetaxelu pre pacienta je obvykle treba viac ako 1 injekčná liekovka s premixom. Podľa požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite z potrebného počtu injekčných liekoviek s premixom kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou

ihlou zodpovedajúci objem premixu s koncentráciou 10 mg/ml docetaxelu. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

Požadovaný objem premixu vstreknite do 250-mililitrového infúzneho vaku alebo do fľaše obsahujúcej buď 5 %-ný roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ak je dávka vyššia než 200 mg docetaxelu, použite väčší objem infúzneho nosiča tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

Pripravený infúzny roztok TAXOTERE sa má asepticky podať do 4 hodín vo forme jednodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25 °C) a normálnych svetelných podmienkach.

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. január 2006

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

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml s koncentrátom obsahuje docetaxel (ako trihydrát) v množstve zodpovedajúcom 80 mg docetaxelu (bezvodého). Viskózný roztok obsahuje 40 mg/ml docetaxelu (bezvodého).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá jednodávková injekčná liekovka obsahuje 13 % (m/m) 95 %-ného etanolu v/v vo vode na injekciu (932 mg 95 %-ného etanolu v/v).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Koncentrát je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Rozpúšťadlo je bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

TAXOTERE 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).

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty.

TAXOTERE v kombinácii s androgénovou depriváčnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho alebo s prednizolónom alebo bez neho sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

Adenokarcinóm žalúdka

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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 cytotoxikkej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa (pozri časť 6.6.).

Dávkovanie

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

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

Pre metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné použitie prednizónu alebo prednizolónu, je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

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

Docetaxel sa podáva ako jednododinová 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

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

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednododinová 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 TAXOTERE 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 < 25000 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 vrátíme sa k 100 % pôvodnej dávke.
- U pacientov s druhým výskytom stupňa toxicity 2, alebo s prvým výskytom stupňa toxicity 3 kedykoľvek počas liečebného cyklu, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a potom pokračujeme liečbou s docetaxelom 55 mg/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 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 alkalickú fosfatázu na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktné odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

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

Podávanie TAXOTERE u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

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

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov < 1500 buniek/ mm^3 .

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Hematológia

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

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

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

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Hypersenzitívne reakcie

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

Kožné reakcie

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

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s 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/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT by sa mali stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov

nemožno odporučiť žiadne znižovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciách nie sú v skupine pacientov s 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.

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

Poruchy oka

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

Druhé primárne malignity

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

Syndróm lýzy tumoru

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

Ostatné

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

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

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

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

Gastrointestinálne reakcie

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

Kongestívne srdcové zlyhanie (Congestive heart failure, CHF)

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

Starší ľudia

Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

Z počtu 545 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (STAMPEDE) bolo 296 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 48 pacientov vo veku 75 rokov alebo starší. V skupine pacientov liečených docetaxelom hlásilo hypersenzitívnu reakciu, neutropéniu, anémiu, retenciu tekutín, dyspnoe a zmeny na nechtach viac pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku menej ako 65 rokov. Ani jeden nárast frekvencie nedosiahol rozdiel 10% oproti kontrolnému ramenu. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bola hlásená neutropénia, anémia, hnačka, dyspnoe a infekcia horných dýchacích ciest s vyššou incidenciou v porovnaní s mladšími pacientmi (vyššia najmenej o 10%).

Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

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

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 13 % (m/m) 95 %-ného etanolu v/v (alkoholu), t.j. do 932 mg 95 %-ného etanolu v/v v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 23 ml piva alebo 9,5 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

Gravidita

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

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.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov (TAX327), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 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).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

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

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

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

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

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 TAXOTERE 100 mg/m² v monoterapii

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9 %); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4 %)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná: 6,5 %); Asténia (závažná: 11,2 %); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť v hrudi (závažná 0,4 %) bez postihnutia srdca	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi ($< 5\%$); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi ($< 4\%$); G3/4 vzostup AST ($< 3\%$); G3/4 vzostup ALT ($< 2\%$)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

Údaje o reverzibilitě sú dostupné asi u 35,3 % pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/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 TAXOTERE 75 mg/m² v monoterapii

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7 %); Anémia (G3/4: 9,4 %); Febrilná neutropénia; Trombocytopenia (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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitída (G3/4: 7,8 %); Diarea (G3/4: 6,2 %); Vracanie (G3/4: 5 %), Obstipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4 %); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1 %); Retencia tekutín (závažná: 1,2 %); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzostup AST (< 1 %); G3/4 vzostup ALT (< 1 %)

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

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Vracanie (G3/4: 7,6 %); Diarea (G3/4: 6,4 %); Stomatitída (G3/4: 2 %)	Obstipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7 %); Kožné reakcie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9 %); Retencia tekutín (závažná: 0,7 %); Horúčka (G3/4: 1,2 %)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1 %); G3/4 vzostup ALT (1,3 %)	G3/4 vzostup AST (0,5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (0,3 %)

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32 %); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s kapecitabínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 %)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 18 %); Diarea (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Vracanie (G3/4: 4 %); Obstipácia (G3/4: 1 %); Abdominálna bolesť (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24 %); Alopécia (G3/4: 6 %); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2 %)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: < 1 %); Zafarbenie 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 metastatickom kastrátne rezistentnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 %)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3-4: 12 %) Anémia Febrilná neutropénia (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (≥G3: 2 %) ^a Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (G3: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (G3: 1 %) Kašeľ (G3: 0 %) Infekcie horných dýchacích ciest (G3: 1 %)	Faryngitída (G3: 0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (G3: 3 %) Stomatitída (G3: 0 %) Zápcha (G3: 0 %) Nevoľnosť (G3: 1 %) Dyspepsia Abdominálna bolesť (G3: 0 %) Flatulencia	Vracanie (G3: 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3: 3 %) ^a Zmeny na nechtoch (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3-4: 2 %) Príznaky podobné chrípke (G3: 0 %) Asténia (G3: 0 %) Retencia tekutín	Horúčka (G3: 1 %) Orálna kandidóza Hypokalcémia (G3: 0 %) Hypofosfatémia (G3-4: 1 %) Hypokaliémia (G3: 0 %)

^a zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); 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 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 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 štúdi TAX316 sa periférna senzorická neuropatia objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 84 pacientov (11,3%) v ramene TAC a u 15 pacientov (2 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 10 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v ramene FAC.

V štúdi GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pretrvávajúca alopecia pozorovala u 29 pacientov (3,9 %) v ramene TAC a 16 pacientov (2,2 %) v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávajúce alopecie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. 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. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávajúce alopecie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdií TAX316 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie bola hlásená u 202 (27,2 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a 125 (17,0 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Pozorovalo sa pretrvávajúce amenorey na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) pozorovalo u 121 (16,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávajúce amenorey, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávajúce amenorey u 7 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdií TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 119 (16,0 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 23 (3,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v ramene TAC (2,6 %) a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC.

V štúdií TAX316 bol hlásený lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 11 (1,5 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávajúce lymfoedému u 6 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) pacienta v ramene FAC.

V štúdií TAX 316 bola hlásená asténia, ktorá sa objavila počas sledovaného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie u 236 (31,7 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 180 (24,5 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (stredná doba sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávajúce asténie u 29 (3,9 %) pacientov v ramene TAC a u 16 (2,2 %) pacientov v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805, periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 2 (0,4 %) pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti (0 %) v ramene TAC periférny edém a bolo pozorované pretrvávajúce u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC. Lymfoedém, ktorý sa spustil počas liečebného obdobia pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávajúce lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávajúce asténie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia bolo pozorované pretrvávajúce u 2 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 43 (0,4 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Jeden (0,1 %) pacient v ramene TAC a 1 (0,1 %) pacient v ramene FAC zomreli na následky AML počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov). Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 (0,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC.

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

Neutropenické komplikácie

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3 %); Anémia (G3/4: 9,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 5,2 %)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nie závažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischemia (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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekcia	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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/ody nofágia (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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

Pri podávaní docetaxelu v kombinácii s protikanceróznou liečbou, o ktorej je známe, že je spojená s druhými primárnymi malignitami, boli hlásené druhé primárne malignity (frekvencia neznáma) vrátane non-Hodgkinovho lymfómu. V kľúčových klinických štúdiách týkajúcich sa karcinómu

prsníka s režimom TAC bola hlásená akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (frekvencia menej časté).

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

Zaznamenali sa niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy s fatálnymi následkami. V prípade docetaxelu boli hlásené hypersenzitívne reakcie (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonal hypersenzitívne reakcie na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

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

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma). Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žľových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, zvyčajne predchádzané periférnym lymfedémom. Boli hlásené prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe žiarením.

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

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

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe 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: L01CD02

Mechanizmus účinku

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

Pri 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

TAXOTERE v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej otvorenej randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a $KPS \geq 80\%$, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m^2 podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m^2 a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m^2 (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m^2 , po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m^2 a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m^2 (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne bolusy v prvý deň. G-CSF sa podával ako sekundárna profylaxia pacientkam, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo infekcia). Pacientky v TAC ramene dostávali ako antibiotickú profylaxiu ciprofloxacín v dávke 500 mg perorálne dvakrát denne počas 10 dní od 5. dňa každého cyklu, alebo ekvivalentnú terapiu. V oboch ramenách dostávali pacientky s pozitívnymi estrogénovými a/alebo progesterónovými receptormi po poslednom cykle chemoterapie tamoxifén v dávke 20 mg denne až po dobu do 5 rokov. Adjuvantná rádioterapia bola aplikovaná podľa smerníc príslušných inštitúcií a bola podaná 69 % pacientok, ktoré dostávali TAC a 72 % pacientok, ktoré dostávali FAC.

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie TAXOTERE v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s negatívnymi uzlinami spôsobilými užívať chemoterapiu. 1060 pacientok bolo randomizovaných na liečbu buď TAXOTERE v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (539 pacientok v ramene TAC), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluórouracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (521 pacientok v ramene FAC), ako adjuvantnú liečbu operabilného karcinómu prsníka s negatívnymi uzlinami s vysokým rizikom relapsu podľa kritérií 1998 St. Gallen (veľkosť tumoru >2 cm a/alebo negatívnymi ER a PR a/alebo vysoký histologický/nukleárny stupeň (stupeň 2 až 3) a/alebo vek <35 rokov). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. TAXOTERE sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali intravenózne v prvý deň každé tri týždne. Primárna profylaxia G-CSF sa podávala povinne v TAC ramene po randomizovaní 230 pacientok. Výskyt neutropénie, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie stupňa 4 sa znížil u pacientok, ktorým sa podávala primárna profylaxia G-CSF (pozri časť 4.8). V oboch ramenách dostávali pacientky s ER+ a/alebo PgR+ 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
Spĺňajúci relatívne indikácie chemoterapie ^a				
Nie	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Áno	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid

FAC = 5-fluóruracil, doxorubicín a cyklofosfamid

IS = interval spoľahlivosti, ER = estrogénový receptor

PR = progesterónový receptor

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

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

TAXOTERE 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, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

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

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej 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 prežitia (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov; p = 0,03).

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

TAXOTERE v kombinácii s doxorubicínom

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

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

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

TAXOTERE v kombinácii s trastuzumabom

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

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

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

TAXOTERE 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 jedn 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 jedn 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 lepší v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p < 0,0001). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V 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 vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík (p < 0,01), nemorfinových analgetík (p < 0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p = 0,06) a rádioterapie (p < 0,01). Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8 % a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

TAXOTERE 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 jedn 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 jedn hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (Cb) (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis). Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie.

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

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

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

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

Karcinóm prostaty

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdií fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1006 pacientov s KPS $\geq$ 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.

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Štúdia STAMPEDE

V randomizovanej multicentrickej, viacramennej, viacstupňovej štúdii (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných ramien:

- Štandardná liečba + docetaxel 75 mg/m², podávané každé 3 týždne v 6 cykloch
- Štandardná liečba samotná

Docetaxelový režim bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

Z 1776 randomizovaných pacientov malo 1086 pacientov (61%) metastatické ochorenie, 362 pacientov bolo randomizovaných na docetaxel v kombinácii so štandardnou liečbou, 724 pacientov dostávalo štandardnú liečbu samotnú.

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

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

Štúdia CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podávaný na začiatku ADT, každé 3 týždne v 6 cykloch
- ADT samotná

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

^a Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

* p-hodnota na deskriptívny účel.

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

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

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

Adenokarcinóm žalúdka

Uskutočnilo sa multicentrické, otvorené, randomizované klinické skúšanie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v liečbe pacientov s metastatickým adenokarcinómom, vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapii pre metastatické ochorenie. Celkovo bolo liečených 445 pacientov s KPS > 70 buď docetaxel (T) (75 mg/m² v deň 1) v kombinácii s cisplatinou (C) (75 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (F)

(750 mg/m² denne počas 5 dní) alebo cisplatinou (100 mg/m² v deň 1) a 5-fluóruracilom (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)	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 (≥ 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 (≥ 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 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)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-hodnota	0,0042	
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % IS)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-hodnota	0,0128	
Najlepšia celková odpoveď na chemoterapiu (%) (95 % IS)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-hodnota	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdii [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-hodnota	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 % IS)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-hodnota	0,0457	

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

*Coxov model (upravený vzhl'adom 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 cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-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) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdií na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m²), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednohodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/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 aneugénnym mechanizmom genotoxický v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Injekčná liekovka koncentráту:
polysorbát 80
kyselina citrónová.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom:
95 %-ný etanol
voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

- 3 roky.
- Roztok premixu: roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu a má sa použiť okamžite po príprave. Dokázalo sa však, že ak sa roztok premixu uchováva pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C), jeho chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín.
- Infúzny roztok: infúzny roztok sa má použiť v priebehu 4 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote od 2 °C do 25 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé blistrové balenie obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku koncentrátu a
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku rozpúšťadla.

Injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát na infúzny roztok

15 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s červeným vyklápacím viečkom.

Táto injekčná liekovka obsahuje 2 ml roztoku docetaxelu v koncentrácii 40 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 94,4 mg/2,36 ml). Tento plniaci objem sa stanovil počas vývoja TAXOTERE tak, aby kompenzoval stratu tekutiny v priebehu prípravy premixu v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a "mŕtveho objemu". Toto nastavenie zabezpečuje, že po zriedení celkovým obsahom priloženého rozpúšťadla existuje minimálny extrahovateľný objem premixu 8 ml, obsahujúci docetaxel v koncentrácii 10 mg/ml, čo zodpovedá uvedenému množstvu 80 mg/2 ml na injekčnú liekovku.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom

15 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s priehľadným bezfarebným vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje 6 ml 13 % m/m etanolu (95 %-ný) vo vode na injekciu (plniaci objem: 7,33 ml). Pridanie celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátom na infúzny roztok zaručuje konečnú koncentráciu 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Príprava pre intravenózne podanie

a) Príprava premixu roztoku TAXOTERE (10 mg docetaxelu/ml)

Ak sa injekčné liekovky uchovávajú v chladničke, nechajte požadované množstvo balení TAXOTERE 5 minút pri izbovej teplote (do 25 °C).

Pomocou injekčnej striekačky s upevnenou ihlou asepticky natiahnite celý obsah rozpúšťadla pre TAXOTERE tak, že injekčnú liekovku mierne nakloníte.

Vstreknite celý obsah injekčnej striekačky do príslušnej injekčnej liekovky TAXOTERE. Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.

Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť po dobu 5 minút pri izbovej teplote (do 25 °C). Skontrolujte, či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach vzhľadom na prítomnosť polysorbátu 80 v zmesi).

Roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu a má sa použiť ihneď po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín pri uchovávaní buď pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C).

b) Príprava infúzneho roztoku

Na dosiahnutie požadovanej dávky docetaxelu pre pacienta je obvykle treba viac ako 1 injekčná liekovka s premixom. Podľa požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite z potrebného počtu injekčných liekoviek s premixom kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou zodpovedajúci objem premixu s koncentráciou 10 mg/ml docetaxelu. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

Požadovaný objem premixu vstreknite do 250-mililitrového infúzneho vaku alebo do fľaše obsahujúcej buď 5 %-ný roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Ak je dávka vyššia než 200 mg docetaxelu, použite väčší objem infúzneho nosiča tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

Pripravený infúzny roztok TAXOTERE sa má asepticky podať do 4 hodín vo forme jednodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25 °C) a normálnych svetelných podmienkach.

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. január 2006

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (ako trihydrát).

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 0,5 ml bezvodého etanolu (395 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty.

TAXOTERE v kombinácii s androgénovou depriváčnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho alebo s prednizolónom alebo bez neho sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

Adenokarcinóm žalúdka

TAXOTERE 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

Pre metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné použitie prednizónu alebo prednizolónu, je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

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

Docetaxel sa podáva ako jednododinová 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

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

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednododinová 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 vrátíme sa k 100 % pôvodnej dávke.
- U pacientov s druhým výskytom stupňa toxicity 2, alebo s prvým výskytom stupňa toxicity 3 kedykoľvek počas liečebného cyklu, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a potom pokračujeme liečbou s docetaxelom 55 mg/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 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 striktné odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

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

Podávanie TAXOTERE u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

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

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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).

Gastrointestinálne reakcie

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

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí

infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať. Pacienti, ktorí v minulosti prekonal hypersenzitívnu reakciu na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku hypersenzitívnej reakcie na docetaxel vrátane závažnejšej hypersenzitívnej reakcie. Títo pacienti majú byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

Kožné reakcie

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

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s 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/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu > ULN a/alebo s hodnotami ALT a AST > 3,5-krát ULN, so súčasnými zvýšenými hodnotami 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 × 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 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.

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

Poruchy oka

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

Druhé primárne malignity

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

Syndróm lýzy tumoru

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

Ostatné

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

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 (Congestive heart failure, CHF)

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

Starší ľudia

Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

Z počtu 545 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (STAMPEDE) bolo 296 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 48 pacientov vo veku 75 rokov alebo starší. V skupine pacientov liečených docetaxelom hlásilo hypersenzitívnu reakciu, neutropéniu, anémiu, retenciu tekutín, dyspnoe a zmeny na nechtach viac pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku menej ako 65 rokov. Ani jeden nárast frekvencie nedosiahol rozdiel 10% oproti kontrolnému ramenu. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bola hlásená neutropénia, anémia, hnačka, dyspnoe a infekcia horných dýchacích ciest s vyššou incidenciou v porovnaní s mladšími pacientmi (vyššia najmenej o 10%).

Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

Z počtu 300 pacientov (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II) liečených TAXOTERE v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v štúdiu karcinómu žalúdka bolo 74 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 4 pacienti vo veku 75 alebo viac rokov. Výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vyšší u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi. Nasledujúce

nežiaduce účinky (všetkých stupňov): letargia, stomatitída, neutropenická infekcia sa vyskytli v miere $\geq 10\%$ vyššej u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Starší pacienti liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

Pomocné látky

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

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu vyskytť nežiaducich reakcií docetaxelu zvýšiť. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnej liečbe silným CYP3A4 inhibítorom (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej 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

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

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

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.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 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 (TAX327), 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).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

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

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

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

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

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, svrbíaca 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 TAXOTERE 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7 %, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4 %); Anémia (G3/4: 8,9 %); Febrilná neutropénia	Trombocytopenia (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4 %); Dysgeúzia (závažná: 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7 %)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 5,3 %); Diarea (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Vracanie (G3/4: 3 %)	Obstipácia (závažná: 0,2 %); Abdominálna bolesť (závažná: 1 %); Gastrointestinálne krvácanie (závažné: 0,3 %)	Ezofagitída (závažná: 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9 %); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4 %)	Artralgia	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 alkalickéj fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzostup AST (< 3 %); G3/4 vzostup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 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 TAXOTERE 75 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 54,2 %); Anémia (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenia (G4: 1,7 %)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5 %)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitída (G3/4: 1,7 %); Vracanie (G3/4: 0,8 %); Diarea (G3/4: 1,7 %)	Obstipácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 0,8 %)	Zmeny na nechtoch (závažné: 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 12,4 %); Retencia tekutín (závažná: 0,8 %); Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2 %)

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

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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzostup AST (< 1 %); G3/4 vzostup ALT (< 1 %)
----------------------------------	--	---	---

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32 % neutropénia stupňa 3/4 oproti 22 %, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/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).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 metastatickom kastročnej rezistentnej karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 laktimácia (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 vysoko rizikovej lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3-4: 12 %) Anémia Febrilná neutropénia (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Psychické poruchy	Insomnia (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (≥G3: 2 %) ^a Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (G3: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (G3: 1 %) Kašeľ (G3: 0 %) Infekcie horných dýchacích ciest (G3: 1 %)	Faryngitída (G3: 0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (G3: 3 %) Stomatitída (G3: 0 %) Zápcha (G3: 0 %) Nevoľnosť (G3: 1 %) Dyspepsia Abdominálna bolesť (G3: 0 %) Flatulencia	Vracanie (G3: 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3: 3 %) ^a Zmeny na nechtoch (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3-4: 2 %) Príznaky podobné chrípke (G3: 0 %) Asténia (G3: 0 %) Retencia tekutín	Horúčka (G3: 1 %) Orálna kandidóza Hypokalcémia (G3: 0 %) Hypofosfatémia (G3-4: 1 %) Hypokaliémia (G3: 0 %)

^a zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 1,6 %); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Diarea (G3/4: 3,4 %); Obstipácia (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: <3 %); 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 TAXOTERE 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 štúdií TAX316 sa periférna senzorická neuropatia objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 84 pacientov (11,3%) v ramene TAC a u 15 pacientov (2 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 10 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

V štúdií GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie alopecie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. 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. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie alopecie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdií TAX316 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie bola hlásená u 202 (27,2 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a 125 (17,0 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Pozorovalo sa sa pretrvávanie amenorey na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) pozorovalo u 121 (16,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie amenorey, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie amenorey u 7 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdií TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 119 (16,0 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 23 (3,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v ramene TAC (2,6 %) a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC.

V štúdiu TAX316 bol hlásený lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 11 (1,5 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 6 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) pacienta v ramene FAC.

V štúdiu TAX 316 bola hlásená asténia, ktorá sa objavila počas sledovaného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie u 236 (31,7 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 180 (24,5 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (stredná doba sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 29 (3,9 %) pacientov v ramene TAC a u 16 (2,2 %) pacientov v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805, periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 2 (0,4 %) pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti (0 %) v ramene TAC periférny edém a bolo pozorované pretrvávanie u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC. Lymfoedém, ktorý sa spustil počas liečebného obdobia pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávanie asténie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia bolo pozorované pretrvávanie u 2 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 43 (0,4 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Jeden (0,1 %) pacient v ramene TAC a 1 (0,1 %) pacient v ramene FAC zomreli na následky AML počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov). Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 (0,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC.

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

Neutropenické komplikácie

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 ischemia (G3/4: 1,7 %)	Arytmia (G3/4: 0,6 %)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitída (G3/4: 4,0 %); Hnačka (G3/4: 2,9 %); Vracanie (G3/4: 0,6 %)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/odyn ofágia (G3/4: 0,6 %); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6 %)	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

V prípade docetaxelu boli hlásené hypersenzitívne reakcie (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonal hypersenzitívne reakcie na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

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

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zaznamenali sa zriedkavé prípady enterokolitídy vrátane kolitídy, ischemickej kolitídy a neutropenickej enterokolitídy s možným smrteľným následkom (frekvencia neznáma). Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe žiarením.

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

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

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe 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 neurotoxická 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: L01CD02

Mechanizmus účinku

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

Pri 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

TAXOTERE v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS ≥ 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne 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.

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

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

zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkám, ktoré dostávali FAC.

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

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

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v 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.

TAXOTERE 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, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxickú kongestívne srdcové zlyhanie (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 %).

TAXOTERE 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 kardiotoxickú kongestívne srdcové zlyhanie (3,8 % oproti 2,8 %), absolútne LVEF pokleslo o ≥ 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.

TAXOTERE v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m^2) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok dostávalo predtým adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či dostávali predtým adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pilotnej štúdii bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH). V tejto štúdii 87 % pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

²Stanovený medián prežívania

TAXOTERE 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 jednodinovej intravenózne 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 jednodinovej intravenózne infúzii každé 3 týždne). Prežívanie bolo lepšie v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín ($p = 0,0126$). Priemerné prežívanie bolo 442 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 352 dní (samotný docetaxel). Celkový podiel odpovedí v celej randomizovanej populácii (posudok investigátora) bol 41,6 % (docetaxel + kapecitabín) oproti 29,7 % (samotný docetaxel); $p = 0,0058$. Čas do progresie ochorenia bol lepší v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín ($p < 0,0001$). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V 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 vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej 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.

TAXOTERE v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperateľnom 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 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.

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Štúdia STAMPEDE

V randomizovanej multicentrickej, viacramennej, viacstupňovej štúdii (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných ramien:

- Štandardná liečba + docetaxel 75 mg/m², podávané každé 3 týždne v 6 cykloch
- Štandardná liečba samotná

Docetaxelový režim bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

Z 1776 randomizovaných pacientov malo 1086 pacientov (61%) metastatické ochorenie, 362 pacientov bolo randomizovaných na docetaxel v kombinácii so štandardnou liečbou, 724 pacientov dostávalo štandardnú liečbu samotnú.

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

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

Štúdia CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podávaný na začiatku ADT, každé 3 týždne v 6 cykloch
- ADT samotná

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

^a Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

* p-hodnota na deskriptívny účel.

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

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

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

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)	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 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 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 štúdii, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), $p = 0,0042$, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28 %, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

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

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

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

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

**Logrank test

***Chi-kvadrát test

Parametre kvality života

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

Parametre klinického prínosu

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

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

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

Bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v indukčnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku (SCCHN) sa vyhodnocovala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, klinickej 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-minútová až 3-hodinová intravenózna infúzia 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 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) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdiu na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m²), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednod hodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/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 aneugénnym mechanizmom genotoxický v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 80
Bezvodý etanol
Kyselina citrónová

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
2 roky

Po otvorení injekčnej liekovky

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

Po pridaní do infúzneho vaku

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

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

Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa 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 zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

7 ml priehľadná sklená (typ 1) injekčná liekovka so zeleným hliníkovým uzáverom a zeleným plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 1 ml koncentráту.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Príprava pre intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku:

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

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

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

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

V jednej injekčnej liekovke TAXOTERE 20 mg/1 ml je obsah docetaxelu 20 mg/1 ml.

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

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

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. január 2006

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

TAXOTERE 80 mg/4 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (ako trihydrát).

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 2 ml bezvodého etanolu (1,58 g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty.

TAXOTERE v kombinácii s androgénovou depriváčnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho alebo s prednizolónom alebo bez neho sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty.

Adenokarcinóm žalúdka

TAXOTERE 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

Pre metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné použitie prednizónu alebo prednizolónu, je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

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

Docetaxel sa podáva ako jednohodinová infúzia každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

V adjuvantnej liečbe operabilného karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami a s negatívnymi uzlinami sa odporúča dávka 75 mg/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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

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

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednododinová 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 vrátíme sa k 100 % pôvodnej dávke.
- U pacientov s druhým výskytom stupňa toxicity 2, alebo s prvým výskytom stupňa toxicity 3 kedykoľvek počas liečebného cyklu, oddialíme liečbu, kým sa nedosiahne stupeň 0-1 a potom pokračujeme liečbou s docetaxelom 55 mg/m².
- Pri každom ďalšom výskyte toxicít alebo toxicitách stupňa 4 prestaňte docetaxel podávať.

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m². Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m². Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na > 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 striktné odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

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

Podávanie TAXOTERE u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

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

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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).

Gastrointestinálne reakcie

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

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí

infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali hypersenzitívnu reakciu na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku hypersenzitívnej reakcie na docetaxel vrátane závažnejšej hypersenzitívnej reakcie. Títo pacienti majú byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

Kožné reakcie

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

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s 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/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalické fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

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

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalické 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 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).

Kardiotoxicity

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

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

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

Poruchy oka

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

Druhé primárne malignity

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

Syndróm lýzy tumoru

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

Ostatné

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať antikoncepcné opatrenia. Muži musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať antikoncepcné opatrenia (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 (Congestive heart failure, CHF)

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

Starší ľudia

Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

Z počtu 545 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (STAMPEDE) bolo 296 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 48 pacientov vo veku 75 rokov alebo starší. V skupine pacientov liečených docetaxelom hlásilo hypersenzitívnu reakciu, neutropéniu, anémiu, retenciu tekutín, dyspnoe a zmeny na nechtach viac pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku menej ako 65 rokov. Ani jeden nárast frekvencie nedosiahol rozdiel 10% oproti kontrolnému ramenu. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bola hlásená neutropénia, anémia, hnačka, dyspnoe a infekcia horných dýchacích ciest s vyššou incidenciou v porovnaní s mladšími pacientmi (vyššia najmenej o 10%).

Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

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

Starší pacienti liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

Pomocné látky

50 obj. % lieku tvorí bezvodý etanol (alkohol), t.j. do 1,58 g bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

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

V prípade kombinácie s inhibítormi CYP3A4 sa môže ako dôsledok zníženého metabolizmu 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 karboplatingy zvýšil asi o 50 % v porovnaní s hodnotami, ktoré sa predtým zaznamenali u karboplatingy podávanej v monoterapii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

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

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.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 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 (TAX327), 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).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

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

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

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

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

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 TAXOTERE 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7 %, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4 %); Anémia (G3/4: 8,9 %); Febrilná neutropénia	Trombocytopenia (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4 %); Dysgeúzia (závažná: 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7 %)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 5,3 %); Diarea (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Vracanie (G3/4: 3 %)	Obstipácia (závažná: 0,2 %); Abdominálna bolesť (závažná: 1 %); Gastrointestinálne krvácanie (závažné: 0,3 %)	Ezofagitída (závažná: 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9 %); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4 %)	Artralgia	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 alkalickéj fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzostup AST (< 3 %); G3/4 vzostup ALT (< 2 %)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7 %); Anémia (G3/4: 9,4 %); Febrilná neutropénia; Trombocytopenia (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 0,4 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitída (G3/4: 7,8 %); Diarea (G3/4: 6,2 %); Vracanie (G3/4: 5 %), Obstipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4 %); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1 %); Retencia tekutín (závažná: 1,2 %); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzostup AST (< 1 %); G3/4 vzostup ALT (< 1 %)

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32 % neutropénia stupňa 3/4 oproti 22 %, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/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).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 nechtov; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2 %); Artralgia (G3/4: 1 %)	Bolesť v končatinách (G3/4: < 1 %); Bolesť chrbta (G3/4: 1 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Únava/slabosť (G3/4: 5 %); Periférny edém (G3/4: 1 %)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri metastatickom kastrácie rezistentnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3-4: 12 %) Anémia Febrilná neutropénia (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia
Psychické poruchy	Insomnia (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (≥G3: 2 %) ^a Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (G3: 0 %)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (G3: 1 %) Kašeľ (G3: 0 %) Infekcie horných dýchacích ciest (G3: 1 %)	Faryngitída (G3: 0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (G3: 3 %) Stomatitída (G3: 0 %) Zápcha (G3: 0 %) Nevoľnosť (G3: 1 %) Dyspepsia Abdominálna bolesť (G3: 0 %) Flatulencia	Vracanie (G3: 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3: 3 %) ^a Zmeny na nechtoch (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3-4: 2 %) Príznaky podobné chrípke (G3: 0 %) Asténia (G3: 0 %) Retencia tekutín	Horúčka (G3: 1 %) Orálna kandidóza Hypokalcémia (G3: 0 %) Hypofosfatémia (G3-4: 1 %) Hypokaliémia (G3: 0 %)

^a zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 1,6 %); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); Diarea (G3/4: 3,4 %); Obstipácia (G3/4: 0,5 %)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (pretrvávajúca: <3 %); 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 TAXOTERE 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 štúdiu TAX316 sa periférna senzorická neuropatia objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 84 pacientov (11,3%) v ramene TAC a u 15 pacientov (2 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 10 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie alopecie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. 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. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie alopecie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdiu TAX316 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie bola hlásená u 202 (27,2 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a 125 (17,0 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Pozorovalo sa sa pretrvávanie amenorey na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) pozorovalo u 121 (16,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie amenorey, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie amenorey u 7 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 119 (16,0 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 23 (3,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny

medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v ramene TAC (2,6 %) a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC.

V štúdií TAX316 bol hlásený lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 11 (1,5 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 6 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) pacienta v ramene FAC.

V štúdií TAX 316 bola hlásená asténia, ktorá sa objavila počas sledovaného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie u 236 (31,7 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 180 (24,5 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (stredná doba sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 29 (3,9 %) pacientov v ramene TAC a u 16 (2,2 %) pacientov v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805, periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 2 (0,4 %) pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti (0 %) v ramene TAC periférny edém a bolo pozorované pretrvávanie u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC. Lymfoedém, ktorý sa spustil počas liečebného obdobia pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávanie asténie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia bolo pozorované pretrvávanie u 2 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdií TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 43 (0,4 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Jeden (0,1 %) pacient v ramene TAC a 1 (0,1 %) pacient v ramene FAC zomreli na následky AML počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov). Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 (0,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC.

Po 10 rokoch sledovania v 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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 ischemia (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 %)	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

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

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie.

Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V súvislosti s liečbou docetaxelom sa zaznamenali prípady kožného lupus erythematosus, bulózneho exantému ako napríklad multiformný erytém a závažných kožných nežiaducich reakcií ako napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, zvyčajne predchádzané periférnym lymfedémom. Boli hlásené prípady trvalej alopecie (frekvencia neznáma).

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe žiarením.

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

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

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe 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 neurotoxická 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: L01CD02

Mechanizmus účinku

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

Pri 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

TAXOTERE v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS ≥ 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne 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.

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

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

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

TAXOTERE 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, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

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

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej 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 %).

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

TAXOTERE v kombinácii s trastuzumabom

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

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

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

²Stanovený medián prežívania

TAXOTERE 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 lepší v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín (p < 0,0001). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V 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 vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej 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.

TAXOTERE 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 1006 pacientov s KPS $\geq$ 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.

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Štúdia STAMPEDE

V randomizovanej multicentrickej, viacramennej, viacstupňovej štúdii (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných ramien:

- Štandardná liečba + docetaxel 75 mg/m², podávané každé 3 týždne v 6 cykloch
- Štandardná liečba samotná

Docetaxelový režim bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

Z 1776 randomizovaných pacientov malo 1086 pacientov (61%) metastatické ochorenie, 362 pacientov bolo randomizovaných na docetaxel v kombinácii so štandardnou liečbou, 724 pacientov dostávalo štandardnú liečbu samotnú.

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

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

Štúdia CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podávaný na začiatku ADT, každé 3 týždne v 6 cykloch
- ADT samotná

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

^a Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

* p-hodnota na deskriptívny účel.

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

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

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

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	
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 (≥ 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 (≥ 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 štúdii, prežívanie bez progresie (PFS, progression free survival), bol štatisticky významne vyšší v ramene TPF (medián PFS: 11,4) v porovnaní s ramenom PF (medián PFS: 8,3 mesiacov), p = 0,0042, pričom celkový medián sledovania bol 33,7 mesiacov. Medián celkového prežívania bol taktiež štatisticky významne dlhší v prospech ramena TPF (medián OS: 18,6) v porovnaní s ramenom PF (medián OS: 14,5 mesiacov) pričom redukcia rizika mortality bola 28 %, p = 0,0128. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke:

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

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

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

*Coxov model (upravený vzhl'adom 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-fluóruracilu (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 cisplatínu (P) v dávke 100 mg/m² ako 30-minútovú až 3-hodinovú intravenóznou infúziou v deň 1 a potom nasledovala kontinuálna intravenózna infúzia 5-fluóruracilu (F) v dávke 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 jednohodinová intravenózna infúzia v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa uskutočnila pomocou megavoltového ožarovača použitím jednej frakcionácie denne (2 Gy denne, 5 dní týždenne počas 7 týždňov, pri celkovej dávke 70-72 Gy). Operáciu primárneho miesta ochorenia a/alebo krku možno zvážiť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetci pacienti v docetaxelovom ramene štúdie dostávali profylaxiu antibiotikami. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto 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) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdií na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m²), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jednohodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/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 aneugénnym mechanizmom genotoxický v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 80
Bezvodý etanol
Kyselina citrónová

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
3 roky

Po otvorení injekčnej liekovky

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

Po pridaní do infúzneho vaku

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

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

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

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 zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

7 ml priehľadná sklená (typ 1) injekčná liekovka s purpurovým hliníkovým uzáverom a purpurovým plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 4 ml koncentrátu.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Príprava pre intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku:

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

TAXOTERE 80 mg/4 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

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

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

V jednej injekčnej liekovke TAXOTERE 80 mg/4 ml je obsah docetaxelu 20 mg/ml.

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

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

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. január 2006

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

TAXOTERE 160 mg/8 ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu (ako trihydrát).

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

Pomocné látky so známym účinkom:

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

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

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým kastrochne rezistentným karcinómom prostaty.

TAXOTERE v kombinácii s androgénovou depriváčnou terapiou (ADT) s prednizónom alebo bez neho alebo s prednizolónom alebo bez neho sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým hormonálne senzitivným karcinómom prostaty.

Adenokarcinóm žalúdka

TAXOTERE 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

Pre metastatický hormonálne senzitivný karcinóm prostaty, bez ohľadu na súbežné použitie prednizónu alebo prednizolónu, je odporúčanou premedikáciou dexametazón v dávke 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

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

Docetaxel sa podáva ako jednoodinová 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

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

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týždne v 6 cykloch. Súbežne sa môže podávať prednizón alebo prednizolón v dávke 5 mg perorálne dvakrát denne.

Adenokarcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka je 75 mg/m² docetaxelu ako jednododinová 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/m^2 podávaná ako 30-minútová až 3-hodinová infúzia a potom nasleduje 5-fluóruracil v dávke $1000 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ ako kontinuálna infúzia od dňa 1 do dňa 4. Tento režim sa podáva každé 3 týždne v 3 cykloch. Po chemoterapii majú pacienti dostať chemorádioterapiu.

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

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov $\geq 1500 \text{ buniek/mm}^3$.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov $< 500 \text{ buniek/mm}^3$ dlhšie ako jeden týždeň, alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 , a/alebo zo 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2 . Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m^2 , 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 neutropenicá infekcia, sa má dávka docetaxelu znížiť na 60 mg/m^2 v každom nasledujúcom cykle (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacientkám, u ktorých sa vyskytla stomatitída stupňa 3 alebo 4, sa musí dávka zredukovať na 60 mg/m^2 .

V kombinácii s cisplatinou

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

V kombinácii s kapecitabínom

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

Modifikácie dávky trastuzumabu sa nachádzajú v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

V kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Ak sa vyskytne epizóda febrilnej neutropénie, prolongovanej neutropénie alebo neutropenickej infekcie aj napriek použitiu G-CSF, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m^2 . Ak sa následne vyskytnú epizódy komplikovanej neutropénie, má sa dávka docetaxelu znížiť zo 60 na 45 mg/m^2 . Ak sa vyskytne trombocytopénia stupňa 4, dávka docetaxelu sa má znížiť zo 75 na 60 mg/m^2 . Pacienti sa nemajú liečiť ďalšími cyklami docetaxelu, kým sa hladina neutrofilov neupraví na $> 1500 \text{ buniek/mm}^3$ a hladina krvných doštičiek na $> 100\,000 \text{ buniek/mm}^3$. 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 alkalickú fosfatázu na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktné odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

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

Pediatrická populácia

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

Podávanie TAXOTERE u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc, karcinómu prostaty, karcinómu žalúdka, hlavy a krku, nezahŕňajúce typ II a III menej diferencovaného karcinómu nosohltanu.

Starší pacienti

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

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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).

Gastrointestinálne reakcie

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

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí

infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom prerušiť a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať. Pacienti, ktorí v minulosti prekonali hypersenzitívnu reakciu na paklitaxel, môžu byť vystavení riziku vzniku hypersenzitívnej reakcie na docetaxel vrátane závažnejšej hypersenzitívnej reakcie. Títo pacienti majú byť na začiatku liečby docetaxelom starostlivo sledovaní.

Kožné reakcie

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

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

Retencia tekutín

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

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s 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/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT sa majú stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu > ULN a/alebo s hodnotami ALT a AST > 3,5-krát ULN, so súčasnými zvýšenými hodnotami 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 × 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 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).

Kardiotoxicity

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

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

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

Poruchy oka

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

Druhé primárne malignity

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

Syndróm lýzy tumoru

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

Ostatné

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať antikoncepcné opatrenia. Muži musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať antikoncepcné opatrenia (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 (Congestive heart failure, CHF)

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

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

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

Starší ľudia

Upozornenia pre používanie pri adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka

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

Upozornenia pre používanie pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie karcinómu prostaty (TAX 327) bolo 209 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky, hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Upozornenia pre používanie pri hormonálne senzitívnom karcinóme prostaty

Z počtu 545 pacientov liečených docetaxelom každé 3 týždne a zaradených do štúdie hormonálne senzitívneho karcinómu prostaty (STAMPEDE) bolo 296 pacientov vo veku 65 rokov alebo starší a 48 pacientov vo veku 75 rokov alebo starší. V skupine pacientov liečených docetaxelom hlásilo hypersenzitívnu reakciu, neutropéniu, anémiu, retenciu tekutín, dyspnoe a zmeny na nechtach viac pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku menej ako 65 rokov. Ani jeden nárast frekvencie nedosiahol rozdiel 10% oproti kontrolnému ramenu. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bola hlásená neutropénia, anémia, hnačka, dyspnoe a infekcia horných dýchacích ciest s vyššou incidenciou v porovnaní s mladšími pacientmi (vyššia najmenej o 10%).

Upozornenia pre používanie pri adenokarcinóme žalúdka

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

Starší pacienti liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

Pomocné látky

50 obj. % lieku tvorí bezvodý etanol (alkohol), t.j. do 3,16 g bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 80 ml piva alebo 33 ml vína.

~~Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.~~

~~Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.~~

Pozornosť sa má venovať možným účinkom na centrálny nervový systém.

4.5 Liekové a iné interakcie

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

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

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, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, nefazodón, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycín a vorikonazol), vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie a počas liečby súčasne so silným CYP3A4 inhibítorom môže byť tiež vhodná úprava dávkovania docetaxelu (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej 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 karboplantiny zvýšil asi o 50 % v porovnaní s hodnotami, ktoré sa predtým zaznamenali u karboplantiny podávanej v monoterapii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

musia počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby docetaxelom používať účinnú metódu antikoncepcie.

Gravidita

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

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.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

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

- 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 (TAX327), 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).
- 545 pacientov (štúdia STAMPEDE), ktorí boli liečení docetaxelom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT.

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

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

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

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

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

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

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, svrbíaca 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 TAXOTERE 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7 %, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7 %)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4 %); Anémia (G3/4: 8,9 %); Febrilná neutropénia	Trombocytopenia (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1 %); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4 %); Dysgeúzia (závažná: 0,07 %)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7 %)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 5,3 %); Diarea (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Vracanie (G3/4: 3 %)	Obstipácia (závažná: 0,2 %); Abdominálna bolesť (závažná: 1 %); Gastrointestinálne krvácanie (závažné: 0,3 %)	Ezofagitída (závažná: 0,4 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9 %); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6 %)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4 %)	Artralgia	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 alkalickéj fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzostup AST (< 3 %); G3/4 vzostup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 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 TAXOTERE 75 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5 %)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 54,2 %); Anémia (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenia (G4: 1,7 %)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5 %)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitída (G3/4: 1,7 %); Vracanie (G3/4: 0,8 %); Diarea (G3/4: 1,7 %)	Obstipácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 0,8 %)	Zmeny na nechtoch (závažné: 0,8 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 12,4 %); Retencia tekutín (závažná: 0,8 %); Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2 %)

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

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

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzostup alkalickéj fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzostup AST (< 1 %); G3/4 vzostup ALT (< 1 %)
----------------------------------	--	---	---

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

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 TAXOTERE 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32 % neutropénia stupňa 3/4 oproti 22 %, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/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).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 nechtov; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2 %); Artralgia (G3/4: 1 %)	Bolesť v končatinách (G3/4: < 1 %); Bolesť chrbta (G3/4: 1 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Únava/slabosť (G3/4: 5 %); Periférny edém (G3/4: 1 %)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9 %)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri metastatickom kastročnej rezistentnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
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 vysoko rizikovom lokálne pokročilom alebo metastatickom hormonálne senzitivnom karcinóme prostaty pre TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom a ADT (štúdia STAMPEDE)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3-4: 12 %) Anémia Febrilná neutropénia (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Poruchy endokrinného systému		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky
Psychické poruchy	Insomnia (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (≥G3: 2 %) ^a Bolesť hlavy	Závrat
Poruchy oka		Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Hypotenzia (G3: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (G3: 1 %) Kašeľ (G3: 0 %) Infekcie horných dýchacích ciest (G3: 1 %)	Faryngitída (G3: 0 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka (G3: 3 %) Stomatitída (G3: 0 %) Zápcha (G3: 0 %) Nevoľnosť (G3: 1 %) Dyspepsia Abdominálna bolesť (G3: 0 %) Flatulencia	Vracanie (G3: 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3: 3 %) ^a Zmeny na nechtoch (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3-4: 2 %) Príznaky podobné chrípke (G3: 0 %) Asténia (G3: 0 %) Retencia tekutín	Horúčka (G3: 1 %) Orálna kandidóza Hypokalcémia (G3: 0 %) Hypofosfatémia (G3-4: 1 %) Hypokaliémia (G3: 0 %)

^a zo štúdie GETUG AFU15

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekcia (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3 %); Neutropénia (G3/4: 59,2 %); Trombocytopénia (G3/4: 1,6 %); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolencia (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1 %)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1 %);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2 %)	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5 %)	Hypotenzia (G3/4: 0 %); Flebitída (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0 %)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitída (G3/4: 6,0 %); Vracanie (G3/4: 4,2 %); 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 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 TAXOTERE 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 štúdiu TAX316 sa periférna senzorická neuropatia objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 84 pacientov (11,3%) v ramene TAC a u 15 pacientov (2 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 10 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,3 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 periférna senzorická neuropatia, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia, pretrvávala počas sledovaného obdobia u 10 pacientov (1,9 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie periférnej senzorickej neuropatie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

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

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

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

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

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie alopecie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 49 pacientov (9,2 %) v ramene TAC a u 35 pacientov (6,7 %) v ramene FAC. 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. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie alopecie u 3 pacientov (0,6 %) v ramene TAC a u 1 pacienta (0,2 %) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdiu TAX316 amenorea, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie bola hlásená u 202 (27,2 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a 125 (17,0 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Pozorovalo sa pretrvávanie amenorey na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov) pozorovalo u 121 (16,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 86 pacientov (11,7 %) v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 sa pozorovalo pretrvávanie amenorey, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala až do sledovaného obdobia u 18 pacientov (3,4 %) v ramene TAC a u 5 pacientov (1,0 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) sa pozorovalo pretrvávanie amenorey u 7 pacientov (1,3 %) v ramene TAC a u 4 pacientov (0,8 %) v ramene FAC.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdiu TAX316 sa pozoroval periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 119 (16,0 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 23 (3,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) pretrvával periférny edém u 19 pacientov v ramene TAC (2,6 %) a u 4 pacientov (0,5 %) v ramene FAC.

V štúdiu TAX316 bol hlásený lymfoedém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia a pretrvával počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie, u 11 (1,5 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (aktuálny medián času sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 6 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) pacienta v ramene FAC.

V štúdiu TAX 316 bola hlásená asténia, ktorá sa objavila počas sledovaného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie u 236 (31,7 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 180 (24,5 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (stredná doba sledovania 8 rokov) sa pozorovalo pretrvávanie asténie u 29 (3,9 %) pacientov v ramene TAC a u 16 (2,2 %) pacientov v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805, periférny edém, ktorý sa objavil počas liečebného obdobia, pretrvával počas sledovaného obdobia u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 2 (0,4 %) pacientov v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia (medián času sledovania 10 rokov a 5 mesiacov) nemali žiadni pacienti (0 %) v ramene TAC periférny edém a bolo pozorované pretrvávanie u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC. Lymfoedém, ktorý sa spustil počas liečebného obdobia pretrvával počas sledovaného obdobia u 5 pacientov (0,9 %) v ramene TAC a u 2 (0,4 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia sa pozorovalo pretrvávanie lymfoedému u 4 (0,8 %) pacientov v ramene TAC a u 1 (0,2 %) pacienta v ramene FAC.

Pozorovalo sa pretrvávanie asténie, ktorá sa objavila počas liečebného obdobia a pretrvávala počas sledovaného obdobia u 12 pacientov (2,3 %) v ramene TAC a u 4 (0,8 %) v ramene FAC. Na konci sledovaného obdobia bolo pozorované pretrvávanie u 2 pacientov (0,4 %) v ramene TAC a u 2 pacientov (0,4 %) v ramene FAC.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 43 (0,4 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC. Jeden (0,1 %) pacient v ramene TAC a 1 (0,1 %) pacient v ramene FAC zomreli na následky AML počas sledovaného obdobia (medián času sledovania 8 rokov). Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 (0,3 %) zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 (0,1 %) zo 736 pacientov v ramene FAC.

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

Neutropenické komplikácie

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

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

	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 TAXOTERE 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruuracilom

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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 ischemia (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 %)	

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

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce účinky	Časté nežiaduce účinky	Menej časté nežiaduce účinky
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

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

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

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

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy imunitného systému

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

V prípade docetaxelu boli hlásené hypersenzitívne reakcie (frekvencia neznáma) u pacientov, ktorí predtým prekonal hypersenzitívne reakcie na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

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

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov vrátane enterokolitídy a gastrointestinálnej perforácie.

Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

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

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal „recall“ fenomén po liečbe žiarením.

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

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

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe 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 neurotoxická 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: L01CD02

Mechanizmus účinku

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

Pri 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

TAXOTERE v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom: adjuvantná liečba

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

Údaje z multicentrickej, otvorenej, randomizovanej klinickej štúdie podporujú používanie docetaxelu v adjuvantnej liečbe pacientok s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami a KPS ≥ 80 %, vo veku od 18 do 70 rokov. Po stratifikácii podľa počtu pozitívnych lymfatických uzlín (1-3, 4+) bolo 1491 pacientok randomizovaných na liečbu buď docetaxelom v dávke 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicíne v dávke 50 mg/m² a cyklofosfamide v dávke 500 mg/m² (TAC rameno), alebo na liečbu doxorubicínom v dávke 50 mg/m², po ktorom nasleduje fluóruracil v dávke 500 mg/m² a cyklofosfamid v dávke 500 mg/m² (FAC rameno). Oba režimy sa podávali každé 3 týždne v 6 cykloch. Docetaxel sa podával ako 1-hodinová infúzia, všetky ostatné lieky sa podávali ako intravenózne 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.

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok	Prežívanie bez ochorenia			Celkové prežívanie		
		Hazard ratio*	95 % IS	p =	Hazard ratio*	95 % IS	p =
Počet pozitívnych uzlín							
Celkovo	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

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

zúčastnených inštitúcií a bola podaná 57,3 % pacientkám, ktoré dostávali TAC a 51,2 % pacientkám, ktoré dostávali FAC.

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

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

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

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

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

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

Rozdelenie pacientok	Počet pacientok v 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.

TAXOTERE 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, zatiaľ čo 15 pacientok liečených doxorubicínom (9 %) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

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

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

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej 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 %).

TAXOTERE 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 kardiotoxická kongestívne srdcové zlyhanie (3,8 % oproti 2,8 %), absolútne LVEF pokleslo o ≥ 20 % (13,1 % oproti 6,1 %), absolútne LVEF pokleslo o ≥ 30 % (6,2 % oproti 1,1 %). Toxická smrť nastala u jednej pacientky v režime AT (kongestívne zlyhanie srdca) a u 4 pacientok v režime AC (1 na septický šok a 3 na kongestívne zlyhanie srdca).

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

TAXOTERE v kombinácii s trastuzumabom

Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom sa sledoval pri liečbe pacientok s metastatickým karcinómom prsníka s nadexpresiou HER2, ktoré sa predtým nepodrobili chemoterapii metastatického ochorenia. 186 pacientok bolo randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala docetaxel (100 mg/m^2) s trastuzumabom alebo bez neho; 60 % pacientok dostávalo predtým adjuvantnú chemoterapiu založenú na antracyklínoch. Docetaxel v kombinácii s trastuzumabom bol účinný u pacientok bez ohľadu na to, či dostávali predtým adjuvantnú liečbu antracyklínmi alebo nie. Hlavnou testovacou metódou na stanovenie HER2 pozitivity v tejto pilotnej štúdii bola imunohistochemia (IHC). Malý počet pacientok bol testovaný s použitím fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH). V tejto štúdii 87 % pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a 95 % zaradených pacientok malo ochorenie, ktoré bolo IHC 3+ a/alebo FISH pozitívne. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

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

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

¹Analýza celého súboru (intent-to-treat)

²Stanovený medián prežívania

TAXOTERE 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 lepší v režime kombinácie docetaxel + kapecitabín ($p < 0,0001$). Priemerný čas do progresie bol 186 dní (docetaxel + kapecitabín) oproti 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V 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 vyšší pri liečbe docetaxelom (40 %) v porovnaní s BSC (16 %). U pacientov liečených docetaxelom v dávke

75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej 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.

TAXOTERE 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

Metastatický kastračne rezistentný karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III (TAX 327) sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty. Celkový počet 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.

Metastatický hormonálne senzitívny karcinóm prostaty

Štúdia STAMPEDE

V randomizovanej multicentrickej, viacramennej, viacstupňovej štúdii (MAMS) so spojenou fázou II/III (STAMPEDE – MRC PR08) bola vyhodnocovaná bezpečnosť a účinnosť docetaxelu podávaného súbežne so štandardnou liečbou (ADT) u pacientov s vysoko rizikovým lokálne pokročilým alebo metastatickým hormonálne senzitívnym karcinómom prostaty. Celkovo 1776 pacientov mužského pohlavia bolo alokovaných do liečebných ramien:

- Štandardná liečba + docetaxel 75 mg/m², podávané každé 3 týždne v 6 cykloch
- Štandardná liečba samotná

Docetaxelový režim bol podávaný v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

Z 1776 randomizovaných pacientov malo 1086 pacientov (61%) metastatické ochorenie, 362 pacientov bolo randomizovaných na docetaxel v kombinácii so štandardnou liečbou, 724 pacientov dostávalo štandardnú liečbu samotnú.

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

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

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

Štúdia CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podávaný na začiatku ADT, každé 3 týždne v 6 cykloch
- ADT samotná

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

Výsledky týkajúce sa účinnosti v ramene s docetaxelom v porovnaní s kontrolným ramenom sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

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

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

^a Premenné času do vzniku udalosti: Stratifikovaný log-rank test.

Premenné pre mieru odpovedí: Fisherov exaktný test

* p-hodnota na deskriptívny účel.

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

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

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

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)	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 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 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) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Najlepšia celková odpoveď na liečbu v štúdiu [chemoterapia +/- rádioterapia] (%) (95 % IS) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián trvania odpovede na chemoterapiu ± rádioterapiu (mesiace) (95 % IS)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
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-fluóruracilu (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-fluóruracilu (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 obidvoch ramenách liečby dostávali počas 7 týždňov CRT, po čom nasledovala indukčná chemoterapia s minimálnym odstupom 3 týždne, no nie viac ako 8 týždňov od začatia posledného cyklu (22. až 56. deň posledného cyklu). Počas rádioterapie sa týždenne podávala karboplatina (AUC 1,5) ako jednododinová intravenózna infúzia v maximálne 7 dávkach. Radiácia sa uskutočnila pomocou megavoltového ožarovača použitím jednej frakcionácie denne (2 Gy denne, 5 dní týždenne počas 7 týždňov, pri celkovej dávke 70-72 Gy). Operáciu primárneho miesta ochorenia a/alebo krku možno zvážiť kedykoľvek po ukončení CRT. Všetci pacienti v docetaxelovom ramene štúdie dostávali profylaxiu antibiotikami. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti v tejto 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) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Najlepšia celková odpoveď (CR + PR) na liečbu v štúdií [chemoterapia +/- chemorádioterapia] (%) (95 %CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

*upravený log-rank test

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

***Chi kvadrát test, neupravený pre viacnásobné porovnania

NA-neaplikovateľné

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama (terminálna) medzi 11,1 hod. a 17,5 hod., pri odbere vzoriek do 24 hodín. V dodatočnej štúdií na hodnotenie farmakokinetiky docetaxelu podávaného pacientom v podobných dávkach (75 – 100 mg/m²), no s dlhším časovým intervalom (dlhšie ako 22 dní) sa zistil dlhší priemerný terminálny polčas eliminácie medzi 91 a 120 hodinami. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jedn hodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový

klírens bola 21 l/h/m³ a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50 %. Viac ako 95 % docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Vek a pohlavie

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

Porucha pečene

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

Retencia tekutín

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

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

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

Kapecitabín

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluóruracil

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

Prednizón a dexametazón

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

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 80
Bezvodý etanol
Kyselina citrónová

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
3 roky

Po otvorení injekčnej liekovky

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

Po pridaní do infúzneho vaku

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

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

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

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 zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml priehľadná sklená (typ 1) injekčná liekovka s modrým hliníkovým uzáverom a modrým plastovým vyklápacím viečkom obsahujúca 8 ml koncentrátu.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Príprava pre intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku:

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

TAXOTERE 160 mg/8 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

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

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

V jednej injekčnej liekovke TAXOTERE 160 mg/8 ml je obsah docetaxelu 20 mg/ml.

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

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

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. november 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. január 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Maďarsko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

Aktualizovaný RMP sa má predložiť do 31. októbra 2019

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

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

ŠKATULEKA/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

docetaxel

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok

20 mg docetaxelu v 0,5 ml polysorbátu 80 (40 mg/ml)

Plniaci objem: 24,4 mg/0,61 ml

1 injekčná liekovka rozpúšťadla pre TAXOTERE

13 % (m/m) 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu

Plniaci objem: 1,98 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Injekčná liekovka TAXOTERE: polysorbát 80, kyselina citrónová

Injekčná liekovka rozpúšťadla: 95 %-ný etanol (ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa) vo vode na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Každé blistrové balenie, v ktorom sa nachádza koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku koncentrátu
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku rozpúšťadla

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

POZOR: Na riedenie sa má vyprázdniť celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom. Pozri priložený návod na použitie.

Na vnútrožilové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**CYTOTOXICKÉ**

Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri 2 °C – 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

Nepoužitý obsah injekčných liekoviek na jedno použitie zlikvidujte v súlade so štandardnými postupmi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovatelné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
KONCENTRÁT A ROZPÚŠŤADLO/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
docetaxel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

TAXOTERE koncentrát

ROZPÚŠŤADLO pre TAXOTERE

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok
docetaxel
Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml (plniaci objem 0,61 ml)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA/ROZPÚŠŤADLO PRE TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

ROZPÚŠŤADLO pre TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

13 % (m/m) 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu
1,5 ml (plniaci objem 1,98 ml)

6. INÉ

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

ŠKATULEKA/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
docetaxel

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát na infúzny roztok

80 mg docetaxelu v 2 ml polysorbátu 80 (40 mg/ml)

Plniaci objem: 94,4 mg / 2,36 ml

1 injekčná liekovka rozpúšťadla pre TAXOTERE

13 % (m/m) 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu

Plniaci objem: 7,33 ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Injekčná liekovka TAXOTERE: polysorbát 80, kyselina citrónová

Injekčná liekovka rozpúšťadla: 95 %-ný etanol (ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa) vo vode na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Každé blistrové balenie, v ktorom sa nachádza koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok TAXOTERE 80 mg/2 ml, obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku koncentráту
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku rozpúšťadla

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

POZOR: Na riedenie sa má vyprázdniť celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom. Pozri priložený návod na použitie.

Na vnútrožilové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**CYTOTOXICKÉ**

Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri 2 °C – 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

Nepoužitý obsah injekčných liekoviek na jedno použitie zlikvidujte v súlade so štandardnými postupmi.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovatelné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
KONCENTRÁT A ROZPÚŠŤADLO/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
docetaxel

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

TAXOTERE koncentrát

ROZPÚŠŤADLO pre TAXOTERE

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát na infúzny roztok
docetaxel
Na vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

2 ml (plniaci objem 2,36 ml)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA/ROZPÚŠŤADLO PRE TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

ROZPÚŠŤADLO pre TAXOTERE 80 mg/2 ml

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

13 % (m/m) 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu
6 ml (plniaci objem 7,33 ml)

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATULKA/TAXOTERE 20 mg/1 ml****1. NÁZOV LIEKU**

TAXOTERE 20 mg/1 ml infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu ako trihydrát.

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa) a kyselina citrónová.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

UPOZORNENIE: Natiahnite potrebné množstvo koncentrátu docetaxelu (**20 mg/ml**) z injekčnej liekovky a pridajte priamo do infúzneho roztoku. Pozrite si priložený návod na použitie.

Injekčná liekovka na jednorázové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové podanie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ

Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA ŠTÍTOK/ TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilný koncentrát
docetaxel
Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 80 mg/4 ml infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu ako trihydrát.

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa) a kyselina citrónová.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

UPOZORNENIE: Natiahnite potrebné množstvo koncentrátu docetaxelu (**20 mg/ml**) z injekčnej liekovky a pridajte priamo do infúzneho roztoku. Pozrite si priložený návod na použitie.

Injekčná liekovka na jednorázové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové podanie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ

Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte do 25°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA/ŠTÍTOK/ TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterilný koncentrát
docetaxel
Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULKA/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. NÁZOV LIEKU

TAXOTERE 160 mg/8 ml infúzny koncentrát
docetaxel

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu ako trihydrát.

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol (ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa) a kyselina citrónová.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pripravený na priame pridanie do infúzneho roztoku.

UPOZORNENIE: Natiahnite potrebné množstvo koncentráту docetaxelu (**20 mg/ml**) z injekčnej liekovky a pridajte priamo do infúzneho roztoku. Pozrite si priložený návod na použitie.

Injekčná liekovka na jednorázové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové podanie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ

Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

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

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte do 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/95/002/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA/ŠTÍTOK/ TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterilný koncentrát
docetaxel
Na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok docetaxel

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa

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

Lekár predpisuje TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno TAXOTERE podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa TAXOTERE podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TAXOTERE

Nepoužívajte TAXOTERE

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby TAXOTERE boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP):

- medzi príznaky SJS / TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou TAXOTERE.

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

Iné lieky a TAXOTERE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

Je to preto, že TAXOTERE alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože TAXOTERE môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s TAXOTERE nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči TAXOTERE, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)

Tento liek obsahuje 13 % (m/m) 95 %-ného etanolu v/v (alkoholu), t.j. do 252 mg 95 %-ného etanolu v/v v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 6 ml piva alebo 2,6 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

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

3. Ako používať TAXOTERE

TAXOTERE vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

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

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

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

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

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

V období medzi infúziami TAXOTERE 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 svojím lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy

- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov: vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví. V niektorých prípadoch bola pozorovaná trvalá strata vlasov (frekvencia neznáma)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddelovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (jedná sa o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

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

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

Frekvencia neznáma (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

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

- ventrikulárna (komorová) arytmia alebo ventrikulárna (komorová) tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelné a/alebo rýchle búšenie srdca, závažná dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloba). Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné. Ak k tomu dôjde, okamžite informujte lekára.
- reakcie v mieste vpichu predchádzajúcej injekcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov).
- Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať TAXOTERE

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistrovom balení a injekčných liekovkách.

Uchovávať pri teplote od 2 °C do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok premixu sa má použiť okamžite po jeho príprave. Jeho chemická a fyzikálna stabilita sa však preukázala počas 8 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C).

Infúzny roztok sa má použiť v priebehu 4 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje injekčná liekovka koncentráту TAXOTERE

- Liečivo je docetaxel (ako trihydrát). Každý ml roztoku docetaxelu obsahuje 40 mg docetaxelu (bezvodého). Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg/0,5 ml docetaxelu.
- Ďalšími zložkami sú polysorbát 80 a kyselina citrónová.

Čo obsahuje injekčná liekovka rozpúšťadla

13 % (m/m) 95 %-ného etanolu (pozri časť 2) vo vode na injekciu.

Ako vyzerá TAXOTERE a obsah balenia

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Každé blistrové balenie obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku koncentráту a
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku rozpúšťadla

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE TAXOTERE 20 mg /0,5 ml KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK A ROZPÚŠŤADLA PRE TAXOTERE

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

1. ZLOŽENIE

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až žltohnedý roztok obsahujúci 40 mg/ml docetaxelu (bezvodého) v polysorbáte 80 a kyseline citrónovej. Rozpúšťadlom pre TAXOTERE je 13 %-ný (m/m) roztok 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu.

2. BALENIE LIEKU

TAXOTERE sa dodáva v jednodávkových injekčných liekovkách.

Každá papierová skladačka obsahuje jednu injekčnú liekovku TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) a jednu injekčnú liekovku zodpovedajúceho rozpúšťadla pre TAXOTERE v pretlačovacom balení.

Injekčné liekovky TAXOTERE sa majú uchovávať pri teplote od 2 °C do 25 °C a chrániť pred svetlom.

TAXOTERE sa nemá používať po dátume expirácie uvedenom na škatuľke, blistrovom balení a injekčných liekovkách.

2.1 Injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml je 7 ml injekčná liekovka z číreho skla so zeleným odlamovacím viečkom.
- Injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml obsahuje roztok docetaxelu v polysorbáte 80 v koncentrácii 40 mg/ml.
- Každá injekčná liekovka TAXOTERE 20 mg/0,5 ml obsahuje 0,5 ml roztoku docetaxelu s koncentráciou 40 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 24,4 mg/0,61 ml). Tento objem sa stanovil počas vývoja TAXOTERE tak, aby sa kompenzovali straty tekutiny počas prípravy premixu (pozri časť 4) v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a „mŕtveho objemu“. Toto nastavenie zabezpečuje, že po pridaní celého obsahu priloženého rozpúšťadla pre TAXOTERE získame minimálne 2 ml extrahovateľného objemu premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu, čo zodpovedá udávanému množstvu 20 mg/0,5 ml na injekčnú liekovku.

2.2 Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre TAXOTERE 20 mg/0,5 ml je 7 ml injekčná liekovka z číreho skla s priesvitným bezfarebným odlamovacím viečkom.
- Rozpúšťadlo pre TAXOTERE obsahuje 13 %-ný (m/m) roztok 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 1,98 ml rozpúšťadla pre TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Tento objem bol určený ako základný plniaci objem pre injekčné liekovky s koncentrátom

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Pridaním celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s koncentrátom TAXOTERE 20 mg/0,5 ml sa zabezpečí potrebná koncentrácia 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

3. ODPORÚČANIA NA BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

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

Ak by došlo ku kontaktu koncentrátu TAXOTERE, premixu alebo infúzneho roztoku s pokožkou, pokožka sa má ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak koncentrát TAXOTERE, premix alebo infúzny roztok príde do kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú okamžite a dôkladne omyť vodou.

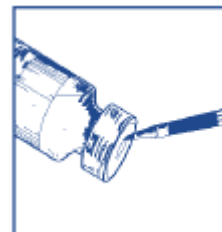
4. PRÍPRAVA NA VNÚTROŽILOVÉ PODANIE

4.1 Príprava roztoku premixu TAXOTERE (10 mg docetaxelu v 1 ml)

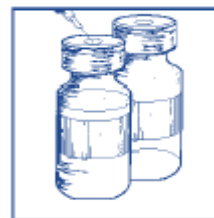
- 4.1.1** Ak sa injekčné liekovky TAXOTERE uchovávajú v chladničke, vyberte požadované množstvo balení a 5 minút ich nechajte stáť pri izbovej teplote (do 25 °C).



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



- 4.1.3** Celý obsah injekčnej striekačky vstreknite do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom TAXOTERE.

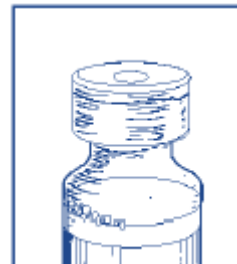


- 4.1.4** Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.



- 4.1.5** Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť 5 minút pri izbovej teplote (do 25 °C) a potom skontrolujte či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach v dôsledku prítomnosti polysorbátu 80 v lieku).

Roztok premixu obsahujúci 10 mg/ml docetaxelu sa má ihneď použiť na prípravu infúzneho roztoku. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín, ak sa uchováva buď pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C).



4.2 Príprava infúzneho roztoku

- 4.2.1** Na prípravu dávky pre jedného pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka premixu. Podľa požadovanej dávky pre daného pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite kalibrovanou injekčnou striekačkou s ihlou potrebný objem premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu injekčných liekoviek s premixom. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu bude potrebných 14 ml roztoku premixu.



- 4.2.2** Vstreknite potrebný objem premixu do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše s 5 %-ným roztokom glukózy alebo s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0.9 %). Ak je požadovaná dávka vyššia ako 200 mg docetaxelu, musí sa použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby sa neprekročila koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.



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



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

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



5. LIKVIDÁCIA ODPADU

Všetok materiál, ktorý sa použil na prípravu premixu ako aj infúzie, sa musí zlikvidovať podľa zásad likvidácie toxického odpadového materiálu. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Písomná informácia pre používateľa
TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
docetaxel

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa

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

Lekár predpisuje TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno TAXOTERE podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa TAXOTERE podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým ako použijete TAXOTERE

Nepoužívajte TAXOTERE

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby TAXOTERE boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP):

- medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou TAXOTERE.

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

Iné lieky a TAXOTERE

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

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože TAXOTERE môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s TAXOTERE nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči TAXOTERE, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)

Tento liek obsahuje 13 % (m/m) 95 %-ného etanolu v/v (alkoholu), t.j. 932 mg 95 %-ného etanolu v/v v každej injekčnej liekovke s rozpúšťadlom, čo zodpovedá 23 ml piva alebo 9,5 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

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

3. Ako používať TAXOTERE

TAXOTERE vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

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

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

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

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

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

V období medzi infúziami TAXOTERE 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 svojím lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy

- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov: vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví. V niektorých prípadoch bola pozorovaná trvalá strata vlasov (frekvencia neznáma)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddelovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečeneových enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (jedná sa o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

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

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

Frekvencia neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

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

- ventrikulárna (komorová) arytmia alebo ventrikulárna (komorová) tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelné a/alebo rýchle búšenie srdca, závažná dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloba). Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné. Ak k tomu dôjde, okamžite informujte lekára.
- reakcie v mieste vpichu predchádzajúcej injekcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov).
- Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať TAXOTERE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistrovom balení a injekčných liekovkách.

Uchovávajte pri teplote od 2 °C do 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok premixu sa má použiť okamžite po jeho príprave. Jeho chemická a fyzikálna stabilita sa však preukázala počas 8 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C).

Infúzny roztok sa má použiť v priebehu 4 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje injekčná liekovka koncentrátu TAXOTERE

- Liečivo je docetaxel (ako trihydrát). Každý ml roztoku docetaxelu obsahuje 40 mg docetaxelu (bezvodého). Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mg/2 ml docetaxelu.
- Ďalšími zložkami sú polysorbát 80 a kyselina citrónová.

Čo obsahuje injekčná liekovka rozpúšťadla

13 % (m/m) 95 %-ného etanolu (pozri časť 2) vo vode na injekciu.

Ako vyzerá TAXOTERE a obsah balenia

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Každé blistrové balenie obsahuje:

- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku koncentrátu a
- jednu jednodávkovú injekčnú liekovku rozpúšťadla

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRÁTU NA INFÚZNY ROZTOK A ROZPÚŠŤADLA PRE TAXOTERE

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

1. ZLOŽENIE

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až žltohnedý roztok obsahujúci 40 mg/ml docetaxelu (bezvodého) v polysorbáte 80 a kyseline citrónovej. Rozpúšťadlom pre TAXOTERE je 13 %-ný (m/m) roztok 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu.

2. BALENIE LIEKU

TAXOTERE sa dodáva v jednodávkových injekčných liekovkách.

Každá papierová skladačka obsahuje jednu injekčnú liekovku TAXOTERE (80 mg/2 ml) a jednu injekčnú liekovku zodpovedajúceho rozpúšťadla pre TAXOTERE v pretlačovacom balení.

Injekčné liekovky TAXOTERE sa majú uchovávať pri teplote od 2 °C do 25 °C a chrániť pred svetlom.

TAXOTERE sa nemá používať po dátume expirácie uvedenom na škatuľke, blistrovom balení a injekčných liekovkách.

2.1 Injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml je 15 ml injekčná liekovka z číreho skla s červeným odlamovacím viečkom.
- Injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml obsahuje roztok docetaxelu v polysorbáte 80 v koncentrácii 40 mg/ml.
- Každá injekčná liekovka TAXOTERE 80 mg/2 ml obsahuje 2,0 ml roztoku docetaxelu s koncentráciou 40 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 94,4 mg/2,36 ml). Tento objem sa stanovil počas vývoja TAXOTERE tak, aby sa kompenzovali straty tekutiny počas prípravy premixu (pozri časť 4) v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a „mŕtveho objemu“. Toto nadstavenie zabezpečuje, že po pridaní celého obsahu priloženého rozpúšťadla pre TAXOTERE získame minimálne 8 ml extrahovateľného objemu premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu, čo zodpovedá udávanému množstvu 80 mg/2 ml na injekčnú liekovku.

2.2 Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre TAXOTERE 80 mg/2 ml je 15 ml injekčná liekovka z číreho skla s priesvitným bezfarebným odlamovacím viečkom.
- Rozpúšťadlo pre TAXOTERE obsahuje 13 %-ný (m/m) roztok 95 %-ného etanolu vo vode na injekciu.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 7,33 ml rozpúšťadla pre TAXOTERE 80 mg/2 ml. Tento objem bol určený ako základný plniaci objem pre injekčné liekovky s koncentrátom

TAXOTERE 80 mg/2 ml. Pridaním celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s koncentrátom TAXOTERE 80 mg/2 ml sa zabezpečí potrebná koncentrácia 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

3. ODPORÚČANIA NA BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

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

Ak by došlo ku kontaktu koncentrátu TAXOTERE, premixu alebo infúzneho roztoku s pokožkou, pokožka sa má ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak koncentrát TAXOTERE, premix alebo infúzny roztok príde do kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú okamžite a dôkladne omyť vodou.

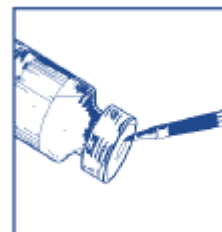
4. PRÍPRAVA NA VNÚTROŽILOVÉ PODANIE

4.1 Príprava roztoku premixu TAXOTERE (10 mg docetaxelu v 1 ml)

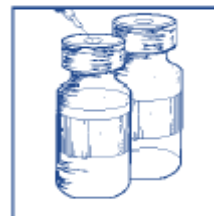
- 4.1.1** Ak sa injekčné liekovky TAXOTERE uchovávajú v chladničke, vyberte požadované množstvo balení a 5 minút ich nechajte stáť pri izbovej teplote (do 25 °C).



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



- 4.1.3** Celý obsah injekčnej striekačky vstreknite do príslušnej injekčnej liekovky s koncentrátom TAXOTERE.

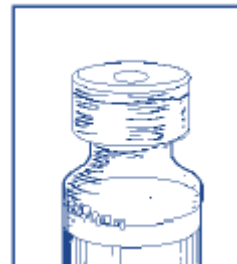


- 4.1.4** Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.



- 4.1.5** Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť 5 minút pri izbovej teplote (do 25 °C) a potom skontrolujte či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach v dôsledku prítomnosti polysorbátu 80 v lieku).

Roztok premixu obsahujúci 10 mg/ml docetaxelu sa má ihneď použiť na prípravu infúzneho roztoku. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín, ak sa uchováva buď pri teplote od 2 °C do 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 25 °C).



4.2 Príprava infúzneho roztoku

- 4.2.1** Na prípravu dávky pre jedného pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka premixu. Podľa požadovanej dávky pre daného pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite kalibrovanou injekčnou striekačkou s ihlou potrebný objem premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu injekčných liekoviek s premixom. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu bude potrebných 14 ml roztoku premixu.



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



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



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

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



5. LIKVIDÁCIA ODPADU

Všetok materiál, ktorý sa použil na prípravu premixu ako aj infúzie, sa musí zlikvidovať podľa zásad likvidácie toxického odpadového materiálu. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Písomná informácia pre používateľa
TAXOTERE 20 mg/1 ml infúzny koncentrát
docetaxel

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa

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

Lekár predpisuje TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno TAXOTERE podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa TAXOTERE podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TAXOTERE

Nepoužívajte TAXOTERE

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

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

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

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

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

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby TAXOTERE boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP):

- medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou TAXOTERE.

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

Iné lieky a TAXOTERE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

Je to preto, že TAXOTERE alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože TAXOTERE môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s TAXOTERE nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči TAXOTERE, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)

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

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

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

3. Ako používať TAXOTERE

TAXOTERE vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

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

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

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

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

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

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

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

V období medzi infúziami TAXOTERE 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 pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka

- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov: vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví. V niektorých prípadoch bola pozorovaná trvalá strata vlasov (frekvencia neznáma)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddelovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečenejových enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (jedná sa o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov); perforácia (prederavenie) čreva.

Frekvencia neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)

- ventrikulárna (komorová) arytmia alebo ventrikulárna (komorová) tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelné a/alebo rýchle búšenie srdca, závažná dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloba). Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné. Ak k tomu dôjde, okamžite informujte lekára.
- reakcie v mieste vpichu predchádzajúcej injekcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov).
- Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TAXOTERE

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie EXP, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na štítku injekčných liekoviek. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Uchováajte 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 rozpustenie/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok.

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a nemá sa prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodinovej infúzie pacientovi.

Fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa 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.

Nevyhadzujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje TAXOTERE

- Liečivo je docetaxel (ako trihydrát). Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a kyselina citrónová.

Ako vyzerá TAXOTERE a obsah balenia

TAXOTERE infúzny koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

Koncentrát je dodávaný v 7 ml priehľadnej, bezfarebnej, sklenej injekčnej liekovke so zeleným hliníkovým uzáverom a zeleným plastovým vyklápacím viečkom.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku s 1 ml koncentrátu (20 mg docetaxelu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

alebo

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Maďarsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE TAXOTERE 20 mg/1 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

Je dôležité, aby ste si pred prípravou TAXOTERE infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

Docetaxel je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potencionálne toxických látkach, je potrebná zvýšená opatrnosť pri jej príprave a manipulácii s ňou. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa TAXOTERE koncentrát alebo infúzny roztok dostane do styku s pokožkou, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou a mydlom. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou.

Príprava na intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (TAXOTERE 20 mg/1 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

TAXOTERE 20 mg/1 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

- Každá injekčná liekovka je na jednorázové použitie a má byť použitá ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa. Môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku TAXOTERE 20 mg/ml koncentrátu na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml koncentrátu na roztok.
- Asepticky odoberte požadované množstvo TAXOTERE 20 mg/ml infúzneho koncentrátu s použitím kalibrovanej striekačky s upevnenou ihlou 21G.

V jednej injekčnej liekovke TAXOTERE 20 mg/1 ml je obsah docetaxelu 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 vaku alebo fľaše tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rozpustenie/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.
Ak je docetaxel infúzny roztok 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 jednodinovej infúzie intravenóznym podaním).
Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná v non-PVC vakoch až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C. Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa TAXOTERE vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia

Všetky materiály, ktoré boli použité na zriedenie a podanie sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Písomná informácia pre používateľa

TAXOTERE 80 mg/4 ml infúzny koncentrát docetaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pre používateľa predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TAXOTERE
3. Ako používať TAXOTERE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TAXOTERE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa

Názov lieku je TAXOTERE. Liečivo je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu. Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Lekár predpisuje TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno TAXOTERE podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa TAXOTERE podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TAXOTERE

Nepoužívajte TAXOTERE

- ak ste alergický (precitlivený) na docetaxel alebo na niektorú z ďalších zložiek TAXOTERE (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s TAXOTERE vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dost veľký počet krviniek a dostatočnú funkciu pečene. V prípade porúch bielych krviniek môžete dostať horúčku alebo infekcie, ktoré s takýmito poruchami súvisia.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste prekonali alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním TAXOTERE absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní TAXOTERE. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii TAXOTERE, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, nôh, ramien alebo prírastok hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby TAXOTERE boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP):

- medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou TAXOTERE.

TAXOTERE obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

Iné lieky a TAXOTERE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnému lekárnikovi.

Je to preto, že TAXOTERE alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.
Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom.

TAXOTERE sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože TAXOTERE môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s TAXOTERE nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči TAXOTERE, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť schopnosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)

50 obj. % lieku tvorí bezvodý etanol (alkohol), t.j. do 1,58 g bezvodého etanolu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 40 ml piva alebo 17 ml.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže mať vplyv na centrálny nervový systém (časť nervového systému, ktorá zahŕňa mozog a miechu).

3. Ako používať TAXOTERE

TAXOTERE vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

TAXOTERE vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na TAXOTERE vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolesť v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit pichania špendlíkmi a ihlami, horúčku a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pri podávaní samotného TAXOTERE sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolesť v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť nežiaducich účinkov pri TAXOTERE sa môže zvýšiť, keď sa TAXOTERE podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu vyskytnúť tieto alergické reakcie (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať alergickú reakciu aj na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

V období medzi infúziami TAXOTERE 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 svojím lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy

- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov: vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví. V niektorých prípadoch bola pozorovaná trvalá strata vlasov (frekvencia neznáma)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečenejých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (jedná sa o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov); perforácia (prederavenie) čreva.

Frekvencia neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)

- ventrikulárna (komorová) arytmia alebo ventrikulárna (komorová) tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelné a/alebo rýchle búšenie srdca, závažná dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloba). Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné. Ak k tomu dôjde, okamžite informujte lekára.
- reakcie v mieste vpichu predchádzajúcej injekcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov).
- Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TAXOTERE

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie EXP, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na štítku injekčných liekoviek. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Uchováajte 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 rozpustenie/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok.

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a nemá sa prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodinovej infúzie pacientovi.

Fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa 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.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje TAXOTERE

- Liečivo je docetaxel (ako trihydrát). Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a kyselina citrónová.

Ako vyzerá TAXOTERE a obsah balenia

TAXOTERE infúzny koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

Koncentrát je dodávaný v 7 ml priehľadnej, bezfarebnej, sklenej injekčnej liekovke s purpurovým hliníkovým uzáverom a purpurovým plastovým vyklápacím viečkom.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku so 4 ml koncentrátu (80 mg docetaxelu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

alebo

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Maďarsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE TAXOTERE 80 mg/4 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

Je dôležité, aby ste si pred prípravou TAXOTERE infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

Docetaxel je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potencionálne toxických látkach, je potrebná zvýšená opatrnosť pri jej príprave a manipulácii s ňou. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa TAXOTERE koncentrát alebo infúzny roztok dostane do styku s pokožkou, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou a mydlom. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou.

Príprava na intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (TAXOTERE 80 mg/4 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

TAXOTERE 80 mg/4 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

- Každá injekčná liekovka je na jednorázové použitie a má byť použitá ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa. Môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku TAXOTERE 20 mg/ml koncentrátu na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml koncentrátu na roztok.
- Asepticky odoberte požadované množstvo TAXOTERE 20 mg/ml infúzneho koncentrátu s použitím kalibrovanej striekačky s upevnenou ihlou 21G.

V jednej injekčnej liekovke TAXOTERE 80 mg/4 ml je obsah docetaxelu 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 vaku alebo fľaše tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rozpustenie/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.
- Ak je docetaxel infúzny roztok 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 jednodinovej infúzie intravenóznym podaním).
Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná v non-PVC vakoch až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C. Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa TAXOTERE vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia

Všetky materiály, ktoré boli použité na zriedenie a podanie sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Písomná informácia pre používateľa
TAXOTERE 160 mg/8 ml infúzny koncentrát
docetaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pre používateľa predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TAXOTERE
3. Ako používať TAXOTERE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať TAXOTERE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je TAXOTERE a na čo sa používa

Názov lieku je TAXOTERE. Liečivo je docetaxel. Docetaxel je látka izolovaná z ihličia tisu. Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Lekár predpisuje TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE podávať v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno TAXOTERE podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa TAXOTERE podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.
- Na liečbu metastatického karcinómu žalúdka sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.
- Na liečbu karcinómu hlavy a krku sa TAXOTERE podáva v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete TAXOTERE

Nepoužívajte TAXOTERE

- ak ste alergický (precitlivený) na docetaxel alebo na niektorú z ďalších zložiek TAXOTERE (uvedených v časti 6).
- ak máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- ak trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s TAXOTERE vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dost veľký počet krviniek a dostatočnú funkciu pečene. V prípade porúch bielych krviniek môžete dostať horúčku alebo infekcie, ktoré s takýmito poruchami súvisia.

Ak máte boľavé alebo citlivé brucho, hnačku, krvácanie z konečníka, krv v stolici alebo horúčku, povedzte to ihneď svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Tieto príznaky môžu byť prvými príznakmi závažnej žalúdočno-črevnej toxicity, ktorá môže byť smrteľná. Váš lekár sa tým musí hneď zaoberať.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak ste prekonalí alergickú reakciu na predchádzajúcu liečbu paklitaxelom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte problémy so srdcom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú vás, aby ste jeden deň pred podaním TAXOTERE absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní TAXOTERE. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii TAXOTERE, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, nôh, ramien alebo prírastok hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať ďalšie lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Počas liečby TAXOTERE boli hlásené závažné kožné problémy, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP):

- medzi príznaky SJS/TEN môžu patriť pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov.
- Medzi príznaky AGEP môžu patriť červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou.

Ak sa u vás vyskytnú závažné kožné reakcie alebo akákoľvek z vyššie uvedených reakcií, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Ak máte problémy s obličkami alebo vysokú hladinu kyseliny močovej v krvi, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnému lekárnikovi alebo zdravotnej sestre skôr, ako začnete s liečbou TAXOTERE.

TAXOTERE obsahuje alkohol. Poradte sa so svojím lekárom, ak trpíte alkoholizmom, epilepsiou alebo poškodením pečene. Prečítajte si tiež časť „TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)“ uvedenú nižšie.

Iné lieky a TAXOTERE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že TAXOTERE alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku. Množstvo alkoholu v tomto lieku môže meniť účinky iných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom.

TAXOTERE sa NESMIE podávať, ak ste tehotná, pokiaľ nie je lekárom určený presne tento druh liečby.

Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť. Počas liečby a 2 mesiace po ukončení liečby musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože TAXOTERE môže byť škodlivý pre plod. Ak v priebehu liečby otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Počas liečby s TAXOTERE nesmiete dojčiť.

Ak ste muž, ktorý sa lieči TAXOTERE, nesmiete počať dieťa a počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby týmto liekom musíte používať účinnú metódu antikoncepcie. Pred začatím liečby sa odporúča vyhľadať odbornú pomoc ohľadom konzervácie spermií, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže zhoršiť schopnosť pacientov viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky tohto lieku, ktoré môžu zhoršiť vašu schopnosť viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4 Možné vedľajšie účinky). Ak sa to stane, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje, kým sa neporadíte so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo nemocničným lekárnikom.

TAXOTERE obsahuje etanol (alkohol)

50 obj. % lieku tvorí bezvodý etanol (alkohol), t.j. do 3,16 g bezvodého alkoholu na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 80 ml piva alebo 33 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Musí sa vziať do úvahy u dojčiacich alebo tehotných žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s poruchou funkcie pečene alebo epilepsiou.

Množstvo alkoholu v tomto lieku môže mať vplyv na centrálny nervový systém (časť nervového systému, ktorá zahŕňa mozog a miechu).

3. Ako používať TAXOTERE

TAXOTERE vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od vašej hmotnosti a celkového stavu. Ošetrojúci lekár vám vypočíta plochu povrchu tela (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

TAXOTERE vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilovým podaním). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, vášho celkového stavu a odpovede na TAXOTERE vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolesť v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit pichania špendlíkmi a ihlami, horúčku a dajte mu výsledky vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár vás bude o nich informovať a vysvetlí vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pri podávaní samotného TAXOTERE sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, vypadávanie vlasov (alopécia), nevoľnosť, vracanie, bolesť v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť nežiaducich účinkov pri TAXOTERE sa môže zvýšiť, keď sa TAXOTERE podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu vyskytnúť tieto alergické reakcie (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Ak ste mali alergickú reakciu na paklitaxel, môžete mať alergickú reakciu aj na docetaxel, ktorá môže byť závažnejšia.

Nemocničný personál bude počas liečby váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

V období medzi infúziami TAXOTERE 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 svojím lekárom.
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti

- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov: vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví. V niektorých prípadoch bola pozorovaná trvalá strata vlasov (frekvencia neznáma)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- zvýšené potenie rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti
- infekcia horných dýchacích ciest.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečeneových enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy)
- zvýšenie hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny draslíka, vápnika a/alebo fosfátov v krvi.

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo potenie
- krvné zrazeniny
- akútna myeloidná leukémia a myelodysplastický syndróm (jedná sa o typy rakoviny krvi), môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.

Zriedkavé (postihujú menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal hrubého čreva, tenkého čreva, ktorý môže byť smrteľný (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov); perforácia (prederavenie) čreva.

Frekvencia neznáma (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou)
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka a/alebo horčíka v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytov)

- ventrikulárna (komorová) arytmia alebo ventrikulárna (komorová) tachykardia (prejavujúca sa ako nepravidelné a/alebo rýchle búšenie srdca, závažná dýchavičnosť, závrat a/alebo mdloba). Niektoré z týchto príznakov môžu byť závažné. Ak k tomu dôjde, okamžite informujte lekára.
- reakcie v mieste vpichu predchádzajúcej injekcie
- non-Hodgkinov lymfóm (nádorové ochorenie postihujúce imunitný systém) a iné nádorové ochorenia, môžu sa objaviť u pacientov liečených docetaxelom súčasne s niektorými inými protinádorovými liečbami.
- Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pľuzgiere, olupovanie alebo krvácanie na ktorejkoľvek časti pokožky (vrátane pier, očí, úst, nosa, pohlavných orgánov, rúk alebo nôh) s vyrážkou alebo bez nej. Môžete mať súčasne aj príznaky podobné chrípke, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť svalov).
- Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsiahla vyrážka s hrčkami pod opuchnutou kožou (vrátane kožných záhybov, trupu a horných končatín) a pľuzgiere sprevádzané horúčkou).
- Syndróm lýzy (rozpadu) nádoru je závažný stav, ktorý sa prejavuje zmenami v krvných testoch, ako sú zvýšená hladina kyseliny močovej, draslíka, fosforu a znížená hladina vápnika; a má za následok príznaky, ako sú záchvaty, zlyhanie obličiek (znížené množstvo alebo stmavnutie moču) a porucha srdcového rytmu. Ak k tomu dôjde, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.
- Myozitída (zápal svalov -horúce, začervenané a opuchnuté- ktorý spôsobuje bolesť a slabosť svalov).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať TAXOTERE

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie EXP, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na štítku injekčných liekoviek. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Uchováajte 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 rozpustenie/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok.

Liek použite bezprostredne po pridaní do infúzneho vaku. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti užívateľa a nemá sa prekročiť doba 6 hodín pri teplote do 25 °C, vrátane jednej hodinovej infúzie pacientovi.

Fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa 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.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje TAXOTERE

- Liečivo je docetaxel (ako trihydrát). Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 80, bezvodý etanol (pozri časť 2) a kyselina citrónová.

Ako vyzerá TAXOTERE a obsah balenia

TAXOTERE infúzny koncentrát je matný, žltý až hnedožltý roztok.

Koncentrát je dodávaný v 15 ml priehľadnej, bezfarebnej, sklenej injekčnej liekovke s modrým hliníkovým uzáverom a modrým plastovým vyklápacím viečkom.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku so 8 ml koncentrátu (160 mg docetaxelu).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

Výrobca

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Nemecko

alebo

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Maďarsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúce informácie sú určené iba pre a zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE TAXOTERE 160 mg/8 ml INFÚZNEHO KONCENTRÁTU

Je dôležité, aby ste si pred prípravou TAXOTERE infúzneho koncentrátu pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

Odporúčania pre bezpečné zaobchádzanie

Docetaxel je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potencionálne toxických látkach, je potrebná zvýšená opatrnosť pri jej príprave a manipulácii s ňou. Odporúča sa používať ochranné rukavice.

Ak sa TAXOTERE koncentrát alebo infúzny roztok dostane do styku s pokožkou, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou a mydlom. Ak dôjde ku kontaktu so sliznicami, ihneď dôkladne umyte postihnuté miesto vodou.

Príprava na intravenózne podanie

Príprava infúzneho roztoku

NEPOUŽÍVAJTE iné lieky obsahujúce docetaxel skladajúce sa z 2 injekčných liekoviek (koncentrát a rozpúšťadlo) s týmto liekom (TAXOTERE 160 mg/8 ml infúzny koncentrát, ktorý obsahuje iba jednu injekčnú liekovku).

TAXOTERE 160 mg/8 ml infúzny koncentrát nevyžaduje žiadne predchádzajúce riedenie s rozpúšťadlom a je pripravený na pridanie do infúzneho roztoku.

- Každá injekčná liekovka je na jednorázové použitie a má byť použitá ihneď po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa. Môže byť potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku TAXOTERE 20 mg/ml koncentrátu na dosiahnutie požadovanej dávky pre jedného pacienta. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml koncentrátu na roztok.
- Asepticky odoberte požadované množstvo TAXOTERE 20 mg/ml infúzneho koncentrátu s použitím kalibrovanej striekačky s upevnenou ihlou 21G.

V jednej injekčnej liekovke TAXOTERE 160 mg/8 ml je obsah docetaxelu 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 vaku alebo fľaše tak, aby nebola prekročená koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašu kývavým pohybom.
- Z mikrobiologického hľadiska rozpustenie/zriedenie musí prebiehať za kontrolovaných a aseptických podmienok a infúzny roztok sa má použiť ihneď. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania sú v zodpovednosti používateľa.
- Ak je docetaxel infúzny roztok 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 jednodinovej infúzie intravenóznym podaním).
Okrem toho fyzikálna a chemická stabilita infúzneho roztoku pripraveného podľa odporúčaní bola preukázaná v non-PVC vakoch až po dobu 48 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 až 8 °C. Docetaxel infúzny roztok je presýtený, preto môže po čase kryštalizovať. Ak sa objavia kryštály, roztok sa viac nesmie použiť a musí sa zlikvidovať.
- Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa TAXOTERE vo forme infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

Likvidácia

Všetky materiály, ktoré boli použité na zriedenie a podanie sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.