

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (jako docetaxelum trihydricum).

20mg/ 1 ml

Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg.

80mg/ 4 ml

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 80 mg.

120mg/6 ml

Jedna injekční lahvička se 6 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 120 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

20mg/1 ml

Jedna 1ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 0,5 ml bezvodého etanolu (395 mg).

80mg/4 ml

Jedna 4ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje 2 ml bezvodého etanolu (1580 mg).

120mg/6 ml

Jedna 6ml injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 3 ml bezvodého etanolu (2370 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Taxespira v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě nemocných:

- s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami
- s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami.

U pacientů s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami je adjuvantní léčba omezena na pacienty, kteří jsou schopni chemoterapie podle mezinárodně uznávaných kritérií pro primární léčbu časného karcinomu prsu (viz bod 5.1).

Taxespira v kombinaci s doxorubicinem je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří nebyli pro toto onemocnění dosud léčeni cytotoxickou léčbou.

Taxespira v monoterapii je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí cytotoxické léčby. Předchozí léčba by měla zahrnovat antracyklin nebo alkylační látku.

Taxespira v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u něhož je prokázána nadměrná exprese (overexprese) HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění.

Taxespira v kombinaci s kapecitabinem je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí cytotoxické léčby. Předchozí léčba by měla zahrnovat antracyklin.

Nemalobuněčný karcinom plic

Taxespira je indikován k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání předchozí chemoterapie.

Taxespira v kombinaci s cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, kteří dosud proto toto onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom prostaty

Taxespira v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu.

Adenokarcinom žaludku

Taxespira v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří dosud pro metastazující onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

Taxespira je v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem indikován k indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití docetaxelu by mělo být omezeno na jednotky specializované na podání cytotoxické chemoterapie. Docetaxel by se měl podávat pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa (viz bod 6.6).

Doporučená dávka

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomů žaludku a hlavy a krku je možno užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexamethason 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

U karcinomu prostaty je při současném podávání prednisonu nebo prednisolonu doporučena premedikace perorálním dexamethazonem 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Docetaxel je podáván v jednorodinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaná 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 500 mg/m² jednou za 3 týdny, celkem 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby).

K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii. Při léčbě v první linii se docetaxel v dávce 75 mg/m² podává v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²).

V kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² jednou za 3 týdny, trastuzumab je podáván týdně. V pivotní studii byla úvodí infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1250 mg/m² dvakrát denně (do 30 minut po jídle) po dobu 2 týdnů, po nichž následuje týdenní přestávka. Pro výpočet dávky kapecitabinu podle plochy povrchu těla viz souhrn údajů o přípravku pro kapecitabin

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro nemocné léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m² bezprostředně následovaný cisplatinou v dávce 75 mg/m² po dobu 30-60 minut. K léčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m². Prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně perorálně se podává kontinuálně (viz bod 5.1).

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě jednohodinové infuze, následované cisplatinou 75 mg/m² ve formě 1-3 hodiny trvající infuze (obě pouze v den 1). Dále pak 5-fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinu premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity by měl být profylakticky použit G-CSF (viz také Úprava dávky v průběhu léčby).

Karcinom hlavy a krku

Pacienti musí být premedikováni antiemetiky a řádně hydratováni (před a po podání cisplatinu). Pro snížení rizika hematologické toxicity může být profylakticky použit G-CSF. Všichni pacienti, léčení docetaxelem ve studiích TAX 323 a TAX 324, dostali profylakticky antibiotika.

- Indukční chemoterapie, následovaná radioterapií (TAX 323)
Pro indukční léčbu inoperabilního lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku (SCCHN) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² v podobě 1hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinu 75 mg/m² první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluoruracilu 750 mg/m² za den po dobu pěti dní. Tento režim se podává každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie mají pacienti podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku (SCCHN) (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² jako 1 hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m² podanou jako 30-minutová až 3 hodinová infuze, následovaná 5-fluoruracilem 1000 mg/m²/den formou kontinuální infuze ve

dnech 1 až 4. Toto schéma se aplikuje každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii mají pacienti chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinu a 5-fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů $\geq 1\,500$ buněk/mm³.

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů ≥ 1500 buněk/mm³.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů na < 500 buněk/mm³ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo k závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, se dávkování docetaxelu sníží ze 100 mg/m² na 75 mg/m² a/nebo ze 75 mg/m² na 60 mg/m². Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m² se u pacienta objeví stejné reakce, má se léčba ukončit.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných s karcinomem prsu, kterým bude podávána adjuvantní léčba docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC), je zapotřebí zvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientům s febrilní neutropenií a/nebo neutropenickou infekcí je nutné ve všech dalších cyklech snížit dávku docetaxelu na 60 mg/m² (viz body 4.4 a 4.8). U nemocných se stomatitidou stupně 3 nebo 4 by měla být dávka redukována na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnižší hodnota počtu trombocytů v předcházejícím cyklu chemoterapie byla $< 25\,000$ buněk/mm³, nebo u nemocných s výskytem febrilní neutropenie, nebo u nemocných se závažnou nehematologickou toxicitou, se doporučuje snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m². Pro úpravu dávek cisplatinu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem

- Úprava dávek kapecitabinu viz souhrn údajů o přípravku pro kapecitabin.
- Pokud se u nemocného poprvé objeví toxicita stupně 2, která přetrvává v době podání další série docetaxelu a kapecitabinu, je nutno odložit podání dávky do ústupu projevů na stupeň 0-1 a poté pokračovat 100 % původní dávky.
- Pokud se u nemocného podruhé objeví toxicita stupně 2 nebo poprvé toxicita stupně 3 kdykoliv v průběhu léčebného cyklu, je nutno následující cyklus odložit do ústupu projevů na stupeň 0-1 a poté pokračovat redukovanou dávkou docetaxelu 55 mg/m².
- V případě každého dalšího projevu toxicity nebo při jakékoli toxicitě stupně 4 se podávání docetaxelu ukončí.

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, protrahované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu se sníží ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i následně k epizodám komplikované neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie stupně 4 se dávka docetaxelu sníží ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nesmí být léčeni následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu $> 1\,500$ buněk/mm³ a destiček na hodnotu $> 100\,000$ buněk/mm³. Při přetrvávání projevů této toxicity se léčba ukončí (viz bod 4.4).

Doporučené úpravy dávky při toxicitách u pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávky
Průjem stupeň 3	První epizoda: zredukovat dávku 5-FU o 20%. Druhá epizoda: dále zredukovat dávku docetaxelu o 20%.
Průjem stupeň 4	První epizoda: zredukovat dávku docetaxelu a 5-FU o 20%. Druhá epizoda: ukončit léčbu.
Stomatitida/mukositida stupeň 3	První epizoda: zredukovat dávku 5-FU o 20%. Druhá epizoda: ve všech následujících ukončit léčbu pouze 5-FU. Třetí epizoda: zredukovat dávku docetaxelu o 20%.
Stomatitida/mukositida stupeň 4	První epizoda: ve všech následných cyklech ukončit léčbu pouze 5-FU. Druhá epizoda: zredukovat dávku docetaxelu o 20%.

Pro úpravu dávky cisplatiny a 5-fluoruracilu se řiďte příslušným souhrnem údajů o přípravku.

V pivotních SCCHN studiích u pacientů, u kterých se vyskytla komplikovaná neutropenie (včetně prolongované neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce), bylo doporučeno ve všech následujících cyklech používat G-CSF k profylaktickému pokrytí (např. den 6-15) ve všech následujících cyklech.

Zvláštní skupiny

Nemocní s poruchou funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů u docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normy (HHN) a současným zvýšením alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek HHN doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu >HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy >6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy.

V pivotní klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinómem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou pro pacienty s jaterní nedostatečností léčené docetaxelem v kombinaci k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Taxespira v léčbě nasofaryngeálního karcinomu u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let nebyla stanovena.

U pediatrické populace není použití přípravku Taxespira relevantní v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku kromě méně diferencovaného nazofaryngeálního karcinomu typu II a III relevantní.

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny.

Při užití kombinace s kapecitabinem se u nemocných ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky kapecitabinu na 75 % (viz souhrn údajů o přípravku pro kapecitabin).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s výchozím počtem neutrofilů <1,500 buněk/mm³.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních přípravků, pokud se s docetaxelem kombinují.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U nemocných s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexamethason v dávce 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje dexamethasonem 8 mg perorálně 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.2).

Haematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, se má provádět časté monitorování kompletního krevního obrazu. Pacientům se má docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na ≥ 1500 buněk/mm³ (viz bod 4.2).

V případě těžké neutropenie (< 500 buněk/mm³ po dobu sedmi nebo více dnů) v průběhu léčby docetaxelem se doporučuje pro další cykly snížit dávky nebo použít příslušná symptomatická opatření (viz bod 4.2).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF mají být pečlivě monitorováni (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla méně často, pokud pacienti dostali primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba zvážit primární profylaxi G-CSF u pacientů s karcinomem prsu, kterým je podávána adjuvantní terapii TAC. Pacienti s léčebným režimem TAC mají být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

Pacienti mají být pozorně sledováni, zda u nich zejména v průběhu první a druhé infuze nedochází k hypersenzitivním reakcím. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout v průběhu několika málo minut po zahájení infuze docetaxelu. Měly by proto být k dispozici prostředky k léčbě hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími symptomy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka či erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, se nesmí docetaxel znovu podávat.

Kožní reakce

Byl popsán lokalizovaný kožní erytém na končetinách (dlaně a chodidla) spolu s edémem s následnou deskvamací. Byly pozorovány závažné symptomy jako je vyrážka s následnou deskvamací vedoucí k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.2).

Retence tekutin

Pacienty s těžkou retencí tekutin ve formě pleurálního výpotku, perikardiálního výpotku nebo ascitu je nutno pečlivě monitorovat.

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy syndromu akutní dechové tísně, intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání, které mohou být fatální. U pacientů léčených současně radioterapií byla hlášena radiační pneumonitida.

V případě nového výskytu nebo zhoršení plicních příznaků má být pacient pečlivě monitorován, neodkladně vyšetřen a léčen odpovídajícím způsobem. Doporučuje se přerušit léčbu docetaxelem, dokud není stanovena diagnóza. Včasně zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/m^2 v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepse a krvácení ze zažívacího traktu, které může být fatální; dále febrilní neutropenie, infekce, trombocytopenie, stomatitida a astenie. Proto je u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů (JT) doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m^2 . Hodnoty JT by se měly stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než HHN a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než HHN se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než HHN nelze již doporučit žádné snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat.

V pivotalní klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST $> 1,5 \times \text{HHN}$ společně s alkalickou fosfatázou $> 2,5 \times \text{HHN}$ a bilirubinem $> 1 \times \text{HHN}$; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá použít, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poruchou funkce jater léčených docetaxelem v kombinaci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje o nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin léčených docetaxelem.

Nervový systém

Rozvoj závažné periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2).

Kardiotoxicita

U nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem bylo pozorováno srdeční selhání, zejména po léčbě obsahující antracykliny (doxorubicin nebo epirubicin). Selhání může být středně těžké až těžké a bylo spojeno s úmrtím (viz bod 4.8).

Pokud jsou nemocní kandidáty léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce se mají dále monitorovat v průběhu léčby (např. každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může rozvinout srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

Poruchy oka

U pacientů léčených docetaxelem byl hlášen cystoidní makulární otok (CMO). Pacienti s poruchami zraku mají neprodleně podstoupit kompletní oftalmologické vyšetření. Pokud je diagnostikován CMO, má být léčba docetaxelem ukončena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Ostatní

V průběhu terapie musí ženy i muži používat účinnou antikoncepci, muži pak ještě alespoň 6 měsíců po skončení léčby (viz bod 4.6).

Je třeba se vyvarovat současného podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin a vorikonazol) (viz bod 4.5).

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

Pokud se u pacienta projeví komplikovaná neutropenie (protrahovaná neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce), je nutno zvážit podání G-CSF a redukci dávky (viz bod 4.2).

Gastrointestinální reakce

Symptomy jako časná bolest a citlivost břicha, horečka, průjem s neutropenií nebo bez neutropenie mohou být časnou manifestací závažné gastrointestinální toxicity a musí být neodkladně vyhodnoceny a léčeny.

Městnavé srdeční selhání (congestive heart failure, CHF)

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být nemocné monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání. U pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami, kteří byli léčeni režimem TAC, bylo prokázáno vyšší riziko CHF během prvního roku po léčbě (viz body 4.8 a 5.1).

Leukémie

U pacientů léčených docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) je kvůli riziku pozdní myelodysplasie nebo myeloidní leukémie doporučeno následné hematologické sledování.

Pacienti s pozitivními 4 a více uzlinami

Vzhledem k tomu, že přínos pozorovaný u pacientů s pozitivními 4 a více uzlinami nebyl statisticky významný z hlediska doby přežití bez onemocnění (disease-free survival, DFS) a celkové doby přežití (overall survival, OS), nebyl při konečné analýze plně potvrzen pozitivní poměr prospěch/riziko kombinace TAC u pacientů s pozitivními 4 a více uzlinami (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Pro použití docetaxelu v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u nemocných > 70 let jsou k dispozici omezené údaje.

Ve studii s karcinomem prostaty bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o $\geq 10\%$ vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence související horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byla o $\geq 10\%$ vyšší u nemocných ve věku 75 let a více ve srovnání s mladšími než 65 let.

Ve studii s karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů ve II. fázi studie), léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem, 74 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Incidence následujících nežádoucích účinků (všech stupňů) jako je letargie, stomatitida infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF mají být pečlivě monitorováni.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent etanolu (alkohol), tj. až 0,395 g (0,5 ml) na ml.

20 mg/ 1 ml:

Toto odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína na jednu injekční lahvičku.

80 mg/ 4 ml:

Toto odpovídá 40 ml piva nebo 17 ml vína na jednu injekční lahvičku.

120 mg/ 6 ml:

Toto odpovídá 60 ml piva nebo 25 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Je škodlivý pro alkoholiky.

Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může měnit účinky dalších léků.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může snížit pozornost při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* ukázaly, že metabolismus docetaxelu se může změnit současným podáváním látek, které indukují nebo inhibují cytochrom P450-3A nebo jsou jím metabolizovány (a tudíž jsou schopny kompetitivní inhibice enzymu), jako jsou cyklosporin, ketokonazol a erythromycin. Při léčbě pacientů těmito léčivými přípravky je třeba zvýšené opatrnosti, protože existuje potenciální nebezpečí významné interakce.

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telitromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu byla sledována u nemocných s metastazujícím karcinomem prostaty. Docetaxel je metabolizován CYP3A4 a o prednisonu je známo, že CYP3A4 indukuje. Nebyl pozorován statisticky významný efekt prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

Docetaxel se silně váže na proteiny (více než 95 %). Ačkoliv možné interakce docetaxelu se současně podávanými léčivými přípravky nebyly *in vivo* formálně zkoumány, *in vitro* interakce s látkami pevně vázanými na proteiny, jako je erythromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfamethoxazol a natrium-valproát, neovlivnily vazbu docetaxelu na proteiny. Podání dexametazonu navíc neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidu nebyla ovlivněna jejich současným podáním. Dle omezeného množství dat z jedné nekontrolované studie je možná interakce mezi docetaxelem a karboplatinou. Při kombinaci s docetaxelem byla clearance karboplatiny asi o 50 % vyšší než hodnoty dříve uváděné pro karboplatinu v monoterapii.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický, a že u potkanů snižuje plodnost. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu se nesmí docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně indikováno.

Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, musí být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Kojení

Docetaxel je lipofilní látka, není však známo, zda je vylučována do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálnímu nebezpečí nežádoucích účinků u kojenců je tudíž třeba po dobu trvání terapie docetaxelem kojení přerušit.

Antikoncepce mužů a žen

Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

Fertilita

V neklinických studiích měl docetaxel genotoxické účinky a může ovlivnit mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Mužům léčeným docetaxelem se proto doporučuje, aby nepočali dítě během léčby a dále po dobu až 6 měsíců po ukončení léčby a aby se před zahájením léčby poradili o možnosti konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu pro všechny indikace

Nežádoucí účinky s možnou či pravděpodobnou souvislostí s podáním docetaxelu byly hodnoceny u:

- 1312 a 121 nemocných léčených docetaxelem v monoterapii v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m².
- 258 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů ve II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

Byly popsány následující reakce, k jejichž hodnocení byla použita „Obecná kritéria toxicity Národního onkologického ústavu“ (NCI Common Toxicity Criteria) (stupeň 3 = G3, stupeň 3-4 = G3/4, stupeň 4 = G4) a terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla reversibilní a nebyla kumulativní; střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 7 dní a střední doba trvání těžké neutropenie (< 500 buněk/mm³) byla 7 dní), anemie, alopecie, nauzea, zvracení, stomatitida, průjem a astenie. Pokud je docetaxel podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, závažnost nežádoucích účinků docetaxelu může být zvýšena.

Pro kombinaci s trastuzumabem jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky (všech stupňů), které se vyskytly ve ≥ 10 %. Při kombinaci docetaxelu s trastuzumabem byl pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků (40 % versus 31 %) a nežádoucích účinků stupně 4 (34 % versus 23 %) ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

Pro kombinaci s kapecitabinem ve studii fáze III u nemocných s karcinomem prsu po selhání léčby antracykliny jsou prezentovány následující nejčastější ($\geq 5\%$) nežádoucí účinky související s léčbou (viz Souhrn údajů o přípravku kapecitabin).

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se zpravidla vyskytly během několika minut po zahájení infuze docetaxelu a obvykle byly mírné až středně závažné. Nejčastěji hlášené symptomy byly: návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit sevření na hrudi, bolest zad, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou či erytémem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj těžké periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až středně těžké neurosenzorické příznaky se projevují parestéziemi, dysestéziemi nebo bolestí včetně pálení. Neuromotorické příznaky jsou charakterizovány hlavně slabostí.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Byly pozorovány reverzibilní kožní reakce vesměs hodnocené jako mírné až středně těžké. Reakce byly charakterizovány vyrážkou včetně lokalizovaných erupcí zejména na nohou a rukou (včetně těžkého syndromu ruka-noha), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly zaznamenány těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které vzácně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo- nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Lokální reakce v místě infuze byly většinou mírné a jednalo se o hyperpigmentace, zánět, zarudnutí nebo suchost pokožky, flebitidu nebo vznik extravazátu a otoku žil. Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a zvýšení tělesné hmotnosti. Periferní edém se obvykle objevuje nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu se zvýšením tělesné hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 100 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4:4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4:76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4:5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %)		

	Dysgeuzie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorhagie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Ezofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Arthralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Bolest v místě vpichu; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Taxespira 100 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií stupně G3/4.

Poruchy nervového systému

Údaje o reverzibilitě jsou známy u 35,3 % nemocných s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii. Projevy vymizely spontánně v průběhu 3 měsíců.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní. Celkem 73 % kožních reakcí bylo reverzibilních během 21 dní.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Střední kumulativní dávka, při které bylo nutno léčbu přerušit, byla více než 1 000 mg/m² a střední doba do vymizení retence tekutin byla 16,4 týdne (0 až 42 týdnů). Nástup středně těžké a těžké retence je pozdější (střední kumulativní dávka: 818,9 mg/m²) u nemocných s premedikací, v porovnání s nemocnými bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m²); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5%)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (<2 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8%)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4:91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4:0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4:1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4:0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida (G3/4:7,8 %);		

	Průjem (G3/4:6,2 %); Zvracení (G3/4:5 %); Zácpa		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná:8,1 %); Retence tekutin (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou u nemalobuněčného karcinomu plic

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7%)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4:51,5 %); Anemie (G3/4:6,9 %); Trombocytopenie (G4:0,5 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4:2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů		

	(závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4:0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná:9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4:1,2 %)	Reakce v místě vpichu; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 100 mg/m² podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestzie; Bolest hlavy; Dysgeuzie; Hypestezie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nazofaryngitida; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; Průjem; Zvracení; Zácpa; Stomatitida; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Erytém; Vyrážka; Poruchy nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie; Artralgie; Bolest v končetinách; Bolest kostí; Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie; Periferní edém; Pyrexie; Únava; Zánět sliznice; Bolest; Onemocnění podobné chřipce; Bolest na hrudi; Třesavka	Letargie
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Taxespira 100 mg/m² podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

Srdeční poruchy

Symptomatické srdeční selhání bylo hlášeno u 2,2 % nemocných, kteří dostali docetaxel s trastuzumabem v porovnání s 0 % u nemocných léčených samotným docetaxelem. V rameni s docetaxelem a trastuzumabem mělo 64 % nemocných předchozí adjuvantní léčbu antracykliny, v rameni se samotným docetaxelem to bylo 55 % nemocných.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Hematologická toxicita byla zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % - dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/m² způsobuje neutropenii u 97 % pacientů, z toho u 76 % stupně 4, vezme-li se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Incidence febrilní neutropenie/neutropenické sepse byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %);
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: < 1 %); Parestzie (G3/4: < 1 %)	Závrať; Bolest hlavy (G3/4: < 1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (G3/4: < 1 %); Epistaxe (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 18 %); Průjem (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Zvracení (G3/4: 4 %); Zácpa (G3/4: 1 %); Bolest břicha (G3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v nadbřišku; Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %); Alopecie (G3/4: 6 %); Porucha nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie (G3/4: 1 %)	Bolest končetin (G3/4: < 1 %); Bolest zad (G3/4: 1 %);
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 3 %); Pyrexie (G3/4: 1 %); Únava/slabost (G3/4: 5 %); Periferní edém (G3/4: 1 %);	Letargie; Bolest
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti; G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (9%)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Anemie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie; (G3/4:0,6 %); Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4:0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeuzie (G3/4: 0 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Snížení funkce levé srdeční komory srdeční (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nausea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4:0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Porucha nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4:0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4:3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby přípravkem Taxespira 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnné údaje

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4:0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4:<0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4:0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxita (G3/4:0 %); Somnolence (G3/4:0 %)

Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající <3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků adjuvantní léčby přípravkem Taxespira 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

Periferní senzorická neuropatie přetrvávala během sledování po léčbě u 10 z 84 nemocných, u kterých byla přítomna při ukončení chemoterapie v rámci studie karcinomu prsu s pozitivními uzlinami (TAX316).

Srdeční poruchy

Ve studii TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání (congestive heart failure, CHF). S výjimkou jednoho pacienta v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech déle než 30 dní po ukončení léčby. Dva pacienti ve skupině TAC a 4 pacienti ve skupině FAC zemřeli na srdeční selhání. Ve studii GEICAM 9805 se u 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny TAC a 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny FAC rozvinulo městnavé srdeční selhání během sledování po léčbě. Jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Ve studii TAX316 byla u 678 ze 744 pacientů ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientů ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie. Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 96 měsíců) byla alopecie nadále pozorována u 29 pacientů ve skupině léčené TAC (3,9 %) a u 16 pacientů ve skupině FAC (2,2 %).

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala alopecie až do sledování po léčbě (medián sledování 10 let a 5 měsíců) a bylo pozorováno, že přetrvává u 49 pacientek (9,2 %) ve skupině TAC a u 35 pacientek (6,7 %) ve skupině FAC. Alopecie spojená se studovanou léčivou látkou se objevila či zhoršila během sledování po léčbě u 42 pacientek (7,9 %) ze skupiny TAC a u 30 pacientek (5,8 %) ze skupiny FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Amenorhea přetrvávala během sledování po léčbě u 121 z 202 nemocných, které měly amenorheu při ukončení chemoterapie v rámci studie TAX316.

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala amenorhea až do doby sledování po ukončení léčby (medián sledování 10 let a 5 měsíců) a bylo pozorováno, že přetrvává u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 byl přetrvávající periferní edém pozorován u 19 ze 119 pacientů s periferním edémem ve skupině léčené TAC. Ve skupině léčené FAC byl přetrvávající periferní edém pozorován u 4 z 23 pacientů s periferním edémem.

Ve studii GEICAM 9805 byl zaznamenán lymfedém, který přetrvával u 4 z 5 pacientek ze skupiny TAC a u 1 ze 2 pacientek z FAC skupiny na konci chemoterapie a nebyl vyléčen během sledování po ukončení léčby (medián sledování 10 let a 5 měsíců). Astenie přetrvávala až do doby sledování po ukončení léčby (medián sledování 10 let a 5 měsíců) a bylo pozorováno, že přetrvává u 12 pacientek (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukémie / Myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukémie u 4 ze 744 pacientů ve skupině TAC a u 1 ze 736 pacientů ve skupině FAC. Myelodysplastický syndrom byl hlášen u 2 ze 744 pacientů ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientů ve skupině léčené FAC.

Po 10 letech sledování po léčbě ve studii GEICAM 9805 se vyskytla akutní leukémie u 1 pacientky z 532 pacientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. V žádné z léčebných skupin nebyl u žádného pacienta diagnostikován myelodysplastický syndrom.

Neutropenické komplikace

Následující tabulka ukazuje snížení incidence neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce u pacientek, které dostaly primární profylaxi G-CSF poté, co byla v léčebné skupině TAC ve studii GEICAM povinná.

Neutropenické komplikace u pacientek s režimem TAC s primární profylaxí G-CSF nebo bez ní (GEICAM 9805)

	Bez primární profylaxe G-CSF (n = 111) n (%)	S primární profylaxí G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropenie (stupeň 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilní neutropenie	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenická infekce	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenická infekce (stupeň 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %).	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená slzivost (G3/4: 0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu (G3/4: 0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7%); Porucha nehtů (G3/4: 0,7%); Exfoliace kůže (G3/4: 0%)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

Poruchy krve a lymfatického systému

Bez ohledu na použití G-CSF se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytly u 17,2 % respektive 13,5 % pacientů. Pro sekundární profylaxi byl G-CSF použit u 19,3 % pacientů (10,7 % cyklů). Febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie se vyskytly u 12,1 % a 3,4 % pacientů, kteří dostávali profylakticky G-CSF, respektive u 15,6 % a 12,9 % pacientů bez profylaxe G-CSF (viz bod 4.2).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Taxespira 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2	Febrilní neutropenie	

	); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie; Periferní senzorická neuropatie (G3/4:0,6 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz; Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu	
Srdeční poruchy		Myokardiální ischemie (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4:0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4:4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4:10,9 %)	Svědění vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4:0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie, (G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3.6%)	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a bližší neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Rakovinná bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4:83,5 %); Anémie (G3/4:12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a	Anorexie (G3/4:12,0		

výživy	%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2%)	Závrať (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4:0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy sluchu (G3/4:1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4:2,0 %)	Myokardiální ischemie
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4:20,7 %); Zvracení (G3/4:8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4:12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4:0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4:0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4:4,0 %); Svědění vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4:1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti		Zvýšení tělesné hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

V souvislosti s docetaxelem užívaným v kombinaci s jinými chemoterapeutiky a/nebo radioterapií byly zaznamenány případy akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu.

Poruchy krve a lymfatického systému

Byl zaznamenán útlum kostní dřeně a další hematologické nežádoucí účinky. Byla hlášena diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), často spojená se sepsí nebo multiorgánovým selháním.

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Poruchy nervového systému

Vzácně byly při aplikaci docetaxelu pozorovány křeče nebo přechodné poruchy vědomí. Tyto reakce se někdy mohou objevit v průběhu infuze léčivého přípravku.

Poruchy oka

Byly hlášeny velmi vzácné případy přechodných poruch zraku (jiskření, záblesky světla, skotom), které se typicky objevují během infuze léčivého přípravku a v souvislosti s reakcemi z přecitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infuze reverzibilní. Vzácně byly zaznamenány případy slzení s konjunktivitidou nebo bez ní a případy obstrukce slzných kanálků s výrazně zvýšeným slzením. U pacientů léčených docetaxelem byly hlášeny případy cystoidního makulárního otoku (CMO).

Poruchy ucha a labyrintu

Ve vzácných případech byla hlášena ototoxicita, porucha sluchu a/nebo ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácně byl zaznamenán syndrom akutní dechové tísně a případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání, které mohou být někdy fatální. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonitidy.

Gastrointestinální poruchy

Vzácně byla hlášena dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, gastrointestinální perforace, ischemická kolitida, kolitida a neutropenická enterokolitida. Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácně byly zaznamenány případy hepatitidy, někdy fatální, hlavně u pacientů s již existující jaterní poruchou.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácně byly při léčbě docetaxelem popsány kožní lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, na jejichž vzniku se však mohou v některých případech podílet další souběžné faktory. U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu přetrvávající alopecie.

Poruchy ledvin a močových cest

Byly hlášeny případy renální insuficience a selhání ledvin. Přibližně u 20 % těchto případů nebyly přítomny žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin, jako například souběžné podávání nefrotoických léčivých přípravků a gastrointestinální poruchy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána radiační „recall“ reakce.

Retence tekutin nebyla doprovázena akutními epizodami oligurie nebo hypotenze. Dehydratace a plicní edém byly zaznamenány vzácně.

Poruchy metabolismu a výživy

Většinou v souvislosti s dehydratací, zvracením a pneumonií byly hlášeny případy hyponatremie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializovaném pracovišti a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní

neurotoxikita a mukozitida. Pacient má být léčen G–CSF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby má být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické agenty, taxany, ATC kód: L01CD02

Mechanismus účinku

Docetaxel je cytostatikum podporující zabudovávání tubulinu do stabilních mikrotubulů a zabráňující jejich depolymerizaci, což vede k výraznému poklesu volného tubulinu. Vazba docetaxelu na mikrotubuly nemění počet protofilament.

Bylo prokázáno, že docetaxel *in vitro* narušuje mikrotubulární síť v buňkách, která je nezbytná pro vitální mitotické a interfázové buněčné funkce.

Farmakodynamické účinky

In vitro byla u docetaxelu v klonovacích testech zjištěna cytotoxicita vůči různým myším a lidským nádorovým buněčným liniím a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitrobuňčných koncentrací s dlouhým buněčným residenčním časem. Navíc bylo zjištěno, že docetaxel působí na některé, ale ne všechny, buněčné linie produkující nadměrné množství p-glykoproteinu kódovaného genem pro rezistenci na více léků ("multidrug" resistance). *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím režimu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity u pokročilých myších a lidských transplantovaných tumorů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

Taxespira v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

Pacienti s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (TAX 316)

Údaje z multicentrické otevřené randomizované studie podporují použití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a celkovým stavem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 80 %, ve věku mezi 18 a 70 lety. Po stratifikaci dle počtu pozitivních uzlin (1-3, 4+) bylo randomizováno 1491 pacientů, kteří byli léčeni buď docetaxelem 75 mg/m² podaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m² následovaným fluoruracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, celkem v 6 cyklech. Docetaxel se aplikoval v jednorázové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podávány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF se podával jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi – ciprofloxacin 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo jeho ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie pacientky s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC. Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina pacientů. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS (disease-free survival) případů, což znamenalo medián sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všichni pacienti absolvovali návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS příhodě anebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním koncovým cílovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním cílovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuálním mediánu sledování v délce 96 měsíců. Významně delší beznádorové přežití bylo prokázáno v rameni TAC ve srovnání s ramenem FAC. Incidence relapsů během 10 let byla nižší u nemocných, kteří dostávali TAC ve srovnání s těmi, kteří měli FAC (39 % versus 45 %), to znamená snížení absolutního rizika o 6 % ($p = 0,0043$). Celkové přežití 10 let bylo rovněž významně vyšší v rameni TAC ve srovnání s FAC (76 versus 69 %), to znamená snížení absolutního rizika úmrtí o 7 % ($p = 0,002$). Vzhledem k tomu, že přínos pozorovaný u pacientů s pozitivními 4 a více uzlinami nebyl statisticky významný z hlediska DFS a OS, nebyl při konečné analýze plně potvrzen pozitivní poměr prospěch/riziko kombinace TAC u pacientů s pozitivními 4 a více uzlinami.

Výsledky studie celkově prokázaly pozitivní poměr prospěchu a rizika režimu TAC ve srovnání s režimem FAC.

Byly analyzovány podskupiny nemocných v rameni TAC podle prospektivně definovaných hlavních prognostických faktorů:

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Doba přežití bez onemocnění			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
	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

*poměr rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delší dobou přežití bez onemocnění a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

Pacientky s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami splňující kritéria pro chemoterapii (GEICAM 9805)

Údaje z multicentrické otevřené randomizované klinické studie podporují použití přípravku Taxespira v adjuvantní léčbě pacientek s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami, pro které je vhodná chemoterapie.

Celkem 1060 pacientek bylo randomizováno buď do skupiny léčené přípravkem Taxespira 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (539 pacientek v léčebné skupině TAC), nebo do skupiny léčené doxorubicinem 50 mg/m² a následně fluoruracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (521 pacientek v léčebné skupině FAC), v rámci adjuvantní léčby operabilního karcinomu prsu s negativními uzlinami a vysokým rizikem relapsu podle kritérií St. Gallen 1998 (velikost nádoru > 2 cm a/nebo negativní ER a PR a/nebo vysoký histologický/jaderný stupeň (stupeň 2 až 3) a/nebo věk < 35 let). Oba léčebné režimy byly podávány jednou za 3 týdny celkem v 6 cyklech. Taxespirabyl podáván v hodinové infuzi, všechny ostatní léčivé přípravky byly podávány intravenózně v den 1 jednou za 3 týdny. Primární profylaxe G-CSF byla povinná v léčebné skupině TAC po randomizaci 230 pacientek. U pacientek, které dostávaly primární profylaxi G-CSF, se snížila incidence neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce (viz bod 4.8). V obou léčebných skupinách po posledním cyklu chemoterapie dostávaly pacientky s nádory ER+ a/nebo PgR+ tamoxifen 20 mg jednou denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla podávána podle postupů zavedených ve zúčastněných zdravotnických zařízeních a byla podávána u 57,3 % pacientek, které dostávaly TAC a u 51,2 % pacientek, které dostávaly FAC.

Byla provedena jedna primární analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primární analýza byla provedena poté, co všechny pacientky dosáhly více než 5 let sledování po léčbě (medián sledování 77 měsíců). Aktualizovaná analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (medián sledování 10 let a 5 měsíců) (pokud se nevyskytla DFS příhoda nebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním cílovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním cílovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

Při mediánu sledování po léčbě 77 měsíců byla ve skupině TAC prokázána signifikantně delší doba přežití bez onemocnění, než ve skupině FAC. U pacientek ve skupině TAC bylo zjištěno 32% snížení rizika relapsu ve srovnání s léčbou FAC (poměr rizika = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Při mediánu sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců měly pacientky ve skupině TAC o 16,5 % nižší riziko relapsu v porovnání s pacientkami ve skupině FAC (poměr rizika = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), ($p=0,1646$). Mezi údaji o době přežití bez onemocnění nebyl shledán statisticky významný rozdíl, ale byl patrný pozitivní trend ve prospěch TAC.

Při mediánu sledování 77 měsíců byla celková doba přežití (OS) delší ve skupině TAC, kde u pacientek s režimem TAC došlo ke 24% snížení rizika úmrtí v porovnání s FAC (poměr rizika = 0,76, 95% CI (0,46-1,26), $p = 0,29$). Distribuce OS mezi 2 léčebnými skupinami se však významně nelišila. Při mediánu sledování 10 let a 5 měsíců bylo u pacientek léčených TAC zjištěno 9% snížení rizika úmrtí v porovnání s pacientkami léčenými FAC (poměr rizika = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Míra přežití byla 93,7 % ve skupině TAC a 91,4 % ve skupině FAC při dovršení 8 let sledování, a 91,3 % ve skupině TAC a 89 % ve skupině FAC při dovršení 10 let sledování po léčbě.

Pozitivní poměr přínosů a rizik pro TAC v porovnání s FAC zůstal zachován.

Na základě prospektivně definovaných hlavních prognostických faktorů byly analyzovány podskupiny pacientek léčených TAC v primární analýze (s mediánem sledování 77 měsíců) (viz tabulka níže):

Analýza podskupin - adjuvantní léčba pacientek s karcinomem prsu s negativními uzlinami (analýza populace Intent-to-Treat)

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika**	95% CI
Celkem	539	0,68	0,49-0,93
Věková kategorie 1			
<50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥50 let	279	0,67	0,43-1,05
Věková kategorie 2			
<35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥35 let	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálních receptorů			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
Velikost nádoru			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (včetně stupně "nehodnoceno")	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
Stav menopauzy			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1
Post-menopauzální	254	0,72	0,47-1,12

* poměr rizika (TAC/FAC) menší než 1 značí, že léčba TAC je spojena s delší dobou přežití bez onemocnění ve srovnání s FAC

Explorativní analýzy podskupin z hlediska doby přežití bez onemocnění u pacientek, které splnily kritéria pro chemoterapii dle St. Gallen 2009 (ITT populace) jsou uvedeny níže:

	TAC	FAC	Poměr rizika	
--	-----	-----	--------------	--

			(TAC/FAC)	
Podskupiny	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	hodnota p
Splňuje relativní indikaci pro chemoterapii ^a				
Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ano	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

a ER/PR-negativní nebo stupeň 3 nebo velikost nádoru >5 cm

Odhadovaný poměr rizik byl stanoven s využitím Coxova modelu proporcionálního rizika s léčebnou skupinou jako faktorem.

Taxespira v monoterapii

Byly provedeny dvě randomizované srovnávací studie fáze III, do nichž bylo zařazeno celkem 326 pacientů po selhání alkylačních látek a 392 pacientů po selhání antracyklinů v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Docetaxel se podával v doporučené dávce a schématu 100 mg/m² každé 3 týdny.

U nemocných po selhání alkylačních látek byl docetaxel srovnáván s doxorubicinem (75 mg/m² každé 3 týdny). Docetaxel neovlivnil celkovou dobu přežití (docetaxel 15 měsíců, doxorubicin 14 měsíců, p = 0,38) ani dobu do progresu (docetaxel 27 týdnů, doxorubicin 23 týdnů, p = 0,54), zvýšil však procento odpovědi (52 % versus 37 %, p = 0,01) a zkrátil dobu do odpovědi (12 týdnů versus 23 týdnů, p = 0,007). U tří nemocných (2 %) byla ukončena léčba docetaxelem pro retenci tekutin, u 15 nemocných (9 %) byla ukončena léčba doxorubicinem pro kardiotoxicitu (tři případy fatálního městnavého srdečního selhání).

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycin C a vinblastin (12 mg/m² každých 6 týdnů a 6 mg/m² každé 3 týdny). Docetaxel zvýšil procento odpovědi (33 % versus 12 %, p < 0,0001), prodloužil dobu do progresu (19 týdnů versus 11 týdnů, p = 0,0004) a prodloužil celkovou dobu přežití (11 měsíců versus 9 měsíců, p = 0,01).

V těchto dvou studiích fáze III odpovídal bezpečnostní profil docetaxelu bezpečnostnímu profilu zaznamenanému ve studiích fáze II (viz bod 4.8).

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti předlženi antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m² jako hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaze primární cílový parametr, celkový výskyt odpovědi na léčbu, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % vs. 25 %, p = 0,10), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdne proti 15,6 týdne, p < 0,01) a medián přežití (15,3 měsíce vs. 12,7 měsíce, p = 0,03).

Při monoterapii docetaxelem bylo pozorováno více nežádoucích účinků stupně 3/4 (55,4 %) ve srovnání s paklitaxelem (23,0 %).

Taxespira v kombinaci s doxorubicinem

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicinu (50 mg/m²) a docetaxelu (75 mg/m²) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosfamidem (600 mg/m²) (rameno AC). Oba režimy byly podávány v den 1 každé 3 týdny.

- Doba do progresu (time to progression – TTP) byla signifikantně delší v rameni AT proti rameni AC, $p = 0,0138$. Střední hodnota TTP byla 37,3 týdne (95 %CI: 33,4 – 42,1) v rameni AT a 31,9 týdne (95 %CI 27,4 – 36,0) v rameni AC.
- Celkový výskyt odpovědi na léčbu (overall response rate – ORR) bylo signifikantně vyšší v rameni AT než rameni AC, $p = 0,009$. ORR bylo 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) v rameni AT a 46,5 % (95 %CI: 39,8 – 53,2) v rameni AC.

V této studii byla v rameni AT pozorována vyšší incidence těžké neutropenie (90 % versus 68,6 %), febrilní neutropenie (33,3 % versus 10 %), infekce (8 % versus 2,4 %), průjmů (7,5 % versus 1,4 %) astenie (8,5 % versus 2,4 %) a bolesti (2,8 % versus 0 %) než v rameni AC. Naproti tomu v rameni AC byla vyšší incidence těžké anémie (15,8 % versus 8,5 %) než v rameni AT; rovněž byla vyšší incidence těžké kardiální toxicity: městnavé srdeční selhání (3,8 % versus 2,8 %), absolutní pokles ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF) o ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVE o ≥ 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toxické úmrtí bylo pozorováno u jedné pacientky v rameni AT (městnavé srdeční selhání) a u 4 pacientů v rameni AC (1 pro septický šok a 3 pro městnavé srdeční selhání).

V obou ramenech byla sledována kvalita života dotazníkem EORTC a byla po dobu léčby a následného sledování srovnatelná a stabilní.

Taxespira v kombinaci s trastuzumabem

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem byl hodnocen při léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu s overexpresí HER2, kteří neměli předchozí léčbu chemoterapií pro metastazující onemocnění. Bylo randomizováno 186 nemocných, kteří dostávali docetaxel 100 mg/m² s trastuzumabem nebo bez něj; 60 % nemocných dostávalo předchozí adjuvantní léčbu zahrnující antracyklyny. Docetaxel s trastuzumabem byly u nemocných účinné bez ohledu na to, zda měli či neměli předchozí adjuvantní léčbu antracyklyny. Hlavní testovací metodou určující pozitivitu HER 2 v této pivotní studii byla imunohistochemie (IHC). Menší část nemocných byla testována fluorescenční in situ hybridizací (FISH). V této studii bylo 87 % nemocných s nádorem IHC 3+ a 95 % nemocných s nádorem IHC 3+ a/nebo FISH pozitivním. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Výskyt odpovědi (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Střední doba trvání odpovědi (měsíce) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Střední doba do progresu (TTP) (měsíce) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Střední doba přežití (měsíce) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = doba do progresu; “ne” – nebylo možno odhadnout nebo nebylo dosud nedosaženo.

1 Analýza celého souboru (intent-to-treat)

2 Odhadovaná střední doba přežití

Taxespira v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické randomizované kontrolované klinické studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem k léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklyny. Do studie bylo randomizováno 255 pacientů k léčbě docetaxelem (75 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabinem (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ($p = 0,0126$). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní

(samotný docetaxel). Celková míra objektivní odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (samotný docetaxel); $p = 0,0058$. Doba do progresu onemocnění byla delší u kombinace docetaxel + kapecitabin ($p < 0,0001$). Střední doba do progresu byla 186 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 128 dní (samotný docetaxel).

Nemalobuněčný karcinom plic

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byla doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m^2 než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care – BSC). Rovněž procento ročního přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %).

U nemocných léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m^2 byla při porovnání s BSC nižší spotřeba morfinových analgetik ($p < 0,01$), analgetik nemorfinových ($p < 0,01$), jiné medikace ve vztahu k onemocnění ($p = 0,06$) a radioterapie ($p < 0,01$).

Celkový výskyt odpovědi bylo 6,8 % u hodnotitelných nemocných a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

Taxespira v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) stadia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění.

Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) v dávce 75 mg/m^2 v jednodinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) v dávce 75 mg/m^2 podané během 30–60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m^2 v jednodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30–60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m^2 aplikovaným po dobu 6–10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinu v dávce 100 mg/m^2 v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední době do progresu a procentu odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistická analýza
Celkové přežití (primární cílový parametr):			
Střední doba přežití (měsíce)	11,3	10,1	Poměr rizika: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
Roční přežití (%)	46	41	Léčebný rozdíl: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
Dvouleté přežití (%)	21	14	Léčebný rozdíl: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Střední doba do progresu (týdny):	22,0	23,0	Poměr rizika: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Celkový výskyt odpovědi (%):	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stadium onemocnění a oblast, kde probíhala léčba) na základě populace hodnotitelných pacientů.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly: změnu bolesti, celkové hodnocení kvality života pomocí dotazníků EuroQoL-5D, LCSS (Lung Cancer Symptom Scale) a změny koeficientu celkové výkonnosti dle Karnovského (KPS). Výsledky těchto cílových parametrů podporovaly výsledky primárního cílového parametru.

Pro kombinaci docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s referenční léčbou VCis prokázána ani ekvivalence, ani non-inferiorita.

Karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u nemocných s karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III. Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících léčebných skupin:

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týdny, celkem 10 cyklů.
- Docetaxel 30 mg/m² týdně, prvních pět týdnů v šestitýdenním cyklu, celkem 5 cyklů.
- Mitoxantron 12 mg/m² každé 3 týdny, celkem 10 cyklů.

Ve všech třech režimech byla léčba kombinována s prednisonem nebo prednisolonem 5 mg dvakrát denně podávaným kontinuálně.

U nemocných, kteří byli léčeni docetaxelem každé tři týdny, bylo zaznamenáno signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s nemocnými léčenými mitoxantronem. Prodloužení přežití pozorované v rameni s týdenním docetaxelem nebylo statisticky významné při srovnání s kontrolním ramenem s mitoxantronem. Cílové parametry účinnosti docetaxelu versus kontrolní rameno jsou shrnuty v následující tabulce:

Cílový parametr	Docetaxel každé 3 týdny	Docetaxel každý týden	Mitoxantron každé 3 týdny
Počet pacientů	335	334	337
Střední doba přežití (měsíce)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% CI	0,761	0,912	--
Poměr rizik	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% CI	0,0094	0,3624	--
Hodnota p†*			
Počet pacientů	291	282	300
Výskyt PSA** odpovědi	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% CI	0,0005	<0,0001	--
Hodnota p*			
Počet pacientů	153	154	157
Výskyt snížení bolesti (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% CI	0,0107	0,0798	--
Hodnota p*			
Počet pacientů	141	134	137
Výskyt odpovědi nádoru (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% CI	0,1112	0,5853	--
Hodnota p*			

†Stratifikovaný log rank test

*Práh statistické významnosti = 0,0175

**PSA† Prostatický specifický antigen

Vzhledem k tomu, že při podávání docetaxelu každý týden byl zaznamenán mírně lepší bezpečnostní profil než při podávání docetaxelu jedenkrát za 3 týdny, je možné, že pro některé nemocné bude podávání docetaxelu každý týden přínosnější.

V celkové kvalitě života nebyly mezi léčebnými skupinami pozorovány statisticky významné rozdíly.

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčení chemoterapií pro metastazující onemocnění, byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie. Celkem bylo léčeno 445 pacientů s KPS > 70 , a to buď docetaxelem (T) (75 mg/m² v den 1) v kombinaci s cisplatinou (C) (75 mg/m² v den 1) a 5-fluoruracilem (F)

(750 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a 5-fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka léčebného cyklu byla 3 týdny v rámci TCF a 4 týdny v rámci CF. Medián počtu léčebných cyklů na 1 pacienta byl 6 (v rozmezí 1-16) v rámci TCF a 4 (v rozmezí 1-12) v CF rameni. Doba do progresu (TTP) byla primárním cílovým parametrem. Snížení rizika u progresu bylo 32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP ($p = 0,0004$) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší ($p = 0,0201$) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

Cílový parametr	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (měsíce)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Poměr rizik	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
* p-hodnota	0,0004	
Medián přežití (měsíce)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
odhad pro 2 roky (%)	18,4	8,8
Poměr rizik	1,293	
(95% CI)	(1,041-1,606)	
* p-hodnota	0,0201	
Celkový výskyt odpovědi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-hodnota	0,0106	
Progresivní onemocnění jako nejlepší celková odpověď (%)	16,7	25,9

* Nestratifikovaný log rank test

Analýzy podskupin podle věku, pohlaví a rasy jsou vždy ve prospěch TCF ramene v porovnání s CF ramenem.

Analýza aktualizace doby přežití provedená při následném sledování po léčbě s mediánem doby 41,6 měsíců dále neprokázala žádný statistický významný rozdíl, přesto byl jasně prokázán benefit ve prospěch TCF režimu, a ukázala, že benefit TCF oproti CF byl zřetelný mezi 18 a 30 měsícem následného sledování.

Celková kvalita života (quality of life, QoL) a výsledky klinického zlepšení soustavně ukazují zlepšení ve prospěch TCF ramene. U pacientů léčených TCF byla prodloužena doba do dosažení 5 % konečné deteriorace celkového zdravotního stavu v dotazníku QLQ-C30 ($p = 0,0121$) a prodloužena doba k definitivnímu zhoršení KPS ($p = 0,0088$) ve srovnání s pacienty léčenými CF.

Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) v dávce 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 7v dávce 5 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) v dávce 750 mg/m² na den ve formě 5 dní trvající kontinuální infuze. Toto schéma bylo aplikováno každé 3 týdny ve 4 cyklech, pokud byla po 2. cyklu zjištěna alespoň malá odpověď ($\geq 25\%$ redukce v dvojrozměrně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, ozářeni. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) v dávce 100 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) v dávce 1000 mg/m² na den po dobu 5 dní. Tyto režimy byly podávány každé tři

týdny ve 4 cyklech v případě, že byla po 2 cyklech pozorována alespoň minimální odpověď ($\geq 25\%$ redukce velikosti dvojrozměrně měřeného nádoru). Na konci chemoterapie, po minimální přestávce 4 týdnů a maximální přestávce 7 týdnů, podstoupili pacienti, jejichž onemocnění neprogredovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66 – 70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi dostali antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo jeho ekvivalentem) po dobu 10 dní počínaje 5. dnem každého cyklu. Primární cílový parametr této studie, přežití pacientů bez další progresu (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN (Intent-to-treat analýza)

Cílový parametr	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián přežití bez další progresu (měsíce) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Upravený poměr rizika (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
* p- hodnota	0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Poměr rizika (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
** p- hodnota	0,0128	
Nejlepší celková odpověď na chemoterapii (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** p- hodnota	0,006	
Nejlepší celková odpověď po léčbě ve studii [chemoterapie +/- radioterapie] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** p- hodnota	0,006	
Medián doby trvání odpovědi na chemoterapii ± radioterapii (měsíce) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Poměr rizika (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
** p- hodnota	0,0457	

Poměr rizika menší než 1 je ve prospěch kombinace docetaxel + cisplatina + 5-FU

*Coxův model (s ohledem na lokalizaci primárního nádoru, klinická stadia T a N a výkonnostní stav (PS) WHO)

**Logrank test

*** Chí-kvadrát test

Parametry kvality života

U nemocných, léčených TPF, se jejich celkové zdravotní skóre signifikantně méně zhoršilo, v porovnání s pacienty léčenými PF ($p = 0,01$, použita EORTC QLQ-C30 hodnotící škála).

Parametry klinického přínosu

Hodnotící škála pro karcinom hlavy a krku s podskupinami, navržená tak, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav potřebné diety, dopadla jednoznačně ve prospěch TPF v porovnání s PF.

Medián času do prvního zhoršení výkonnostního stavu podle WHO byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větví. Skóre intenzity bolesti se během léčby zlepšilo u obou skupin a vykazovalo adekvátní zvládnutí bolesti.

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným nádorem (SCCHN) a výkonnostním stavem podle WHO 0 až 1 randomizováno do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) v dávce 75 mg/m² 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem třikrát. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) v dávce 100 mg/m² v 30minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) v dávce 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, u nichž nemoc neprogedovala, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie se podávala karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie se prováděla megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy). Kdykoliv po ukončení chemoradioterapie (CRT) bylo možno zvážit operaci primárního nádoru a/nebo krku. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cílový parametr studie, celkové přežití (OS), byl významně delší (log-rank test, $p = 0,0058$) v rameni s docetaxelem než v rameni PF (medián OS: 70,6 versus 30,1 měsíců), s 30 % redukcí rizika úmrtí v porovnání s PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% confidence interval (CI) = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cílový parametr, doba do progresu (PFS), prokázal 29 % redukcí rizika progresu nebo úmrtí a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto zjištění bylo opět statisticky významné, HR 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v následující tabulce.

Účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, SCCHN (intent-to-treat analýza)

Cílový parametr	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Poměr rizika: (95% CI) *p - hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Poměr rizika: (95% CI)	0,71 (0,56 – 0,90)	

**p - hodnota	0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p - hodnota	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p - hodnota	0,209	

Poměr rizika menší než 1 vypovídá ve prospěch kombinace docetaxel + cisplatina + fluoruracil

* nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

***Chí kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuplatňuje se

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Taxespira u všech podskupin pediatrické populace v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku nezahrnující nasofaryngeální karcinom typu II a III méně diferencovaný (viz bod 4.2 pro informace o použití u dětí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednodílnou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholové plazmatické hladiny 3,7 µg/ml spolu s odpovídající plochou pod křivkou (AUC) 4,6 h.µg/ml. Střední hodnoty celotělové clearance byly 21 l/h/m² a distribuční objem v ustáleném stavu 113 l. Variabilita celotělové clearance byla mezi jedinci přibližně 50 %. Docetaxel je z více než 95 % vázán na proteiny plazmy.

Eliminace

U tří pacientů s nádorem byla provedena studie pomocí docetaxelu značeného uhlíkem ¹⁴C. Docetaxel byl vylučován v průběhu sedmi dnů močí i stolicí po oxidativní metabolizaci terciální butylesterové skupiny zprostředkované cytochromem P450. Vylučování močí představovalo přibližně 6 %, stolicí asi 75 % podané radioaktivity. Přibližně 80 % radioaktivity detekované ve stolici se vyloučí v průběhu prvních 48 hodin jako jeden hlavní neaktivní metabolit a tři méně významné neaktivní metabolity a velmi malé množství ve formě nezměněného léčivého přípravku.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví

Populační farmakokinetická analýza docetaxelu byla provedena u 577 pacientů. Farmakokinetické parametry stanovené pomocí modelu se velmi blížily těm, které byly stanoveny na základě studií fáze I. Farmakokinetika docetaxelu nebyla ovlivněna věkem nebo pohlavím pacienta.

Porucha funkce jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro lehkou nebo středně

těžkou poruchu funkce jater (hodnoty ALT, AST $\geq 1,5$ násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy $\geq 2,5$ násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Retence tekutin

Clearance docetaxelu se nezměnila u pacientů s lehkou nebo středně těžkou retencí tekutin a pro pacienty se závažnou retencí tekutin nejsou žádné údaje k dispozici.

Kombinovaná léčba

Doxorubicin

Pokud byl podán v kombinaci, neovlivňoval docetaxel clearance doxorubicinu ani plazmatické hladiny doxorubicinolu (metabolit doxorubicinu). Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidů nebyla ovlivněna jejich současným podáním.

Kapecitabin

Studie fáze I, hodnotící efekt kapecitabinu na farmakokinetiku docetaxelu a opačně, neprokázaly žádný vliv kapecitabinu na farmakokinetiku docetaxelu (C_{max} a AUC) ani vliv docetaxelu na farmakokinetiku významného metabolitu kapecitabinu 5'-DFUR.

Cisplatina

Clearance docetaxelu v kombinované léčbě s cisplatinou byla obdobná jako clearance při monoterapii. Farmakokinetický profil cisplatiny podané krátce po docetaxelu byl obdobný jako clearance při podání samotné cisplatiny.

Cisplatina a 5-fluoruracil

Kombinované podání docetaxelu, cisplatiny a 5-fluoruracilu u 12 pacientů se solidními nádory nemělo vliv na farmakokinetiku žádného léčivého přípravku.

Prednison a dexamethason

Vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu aplikovaného se standardní premedikací dexamethasonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je mutagenní v mikronukleolárním testu *in vitro* a v testu aberace chromozómů na buňkách CHO-K1 a v mikronukleolárním testu *in vivo* u myši. V Amesově testu nebo ve zkoušce genové mutace CHO/HGPRT však docetaxel mutagenitu neindukoval. Tyto výsledky jsou v souladu s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

Nežádoucí účinky na varlatech pozorované ve studiích toxicity u hlodavců naznačují, že docetaxel může poškozovat samčí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Bezvodý etanol

Monohydrát kyseliny citronové

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

24 měsíců.

Po otevření injekční lahvičky

Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Není-li použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a léčivý přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu připravený dle doporučení stabilní 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25 °C. Má být použit během 6 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání).

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a naředění chloridem sodným 9 mg/ml (0.9%) nebo 5% roztokem glukózy v jiném, než PVC vaku nebo 5% roztokem glukózy až 48 hodin při uchovávání při teplotě 2°C až 8°C a až 6 hodin při uchovávání při teplotě do 25°C.

Docetaxel infuzní roztok je nasycený a může časem krystalizovat. Pokud se vyskytnou krystaly, nesmí být roztok použit a je nutné jej zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čírého skla (třídy I) s chlorobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým odtrhávacím víčkem.

20 mg/1 ml obsahuje 1 ml koncentrátu.

80 mg/4 ml obsahuje 4 ml koncentrátu

120 mg/6 ml obsahuje 6 ml koncentrátu

Velikost balení:

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Taxespira je cytostatikum a stejně s ostatními potenciálně toxickými látkami, je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků Taxespira příslušnou opatrnost. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Taxespira dostane do kontaktu s pokožkou, ihned ji omyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Taxespira dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

Taxespira koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.

Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita okamžitě.

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, ponechte 5 minut před použitím stát požadované množství krabiček přípravku Taxespira koncentrát pro infuzní roztok při teplotě do 25 °C. Požadovaná dávka přípravku Taxespira koncentrát pro infuzní roztok pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku. Kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou 21G asepticky naberte odpovídající množství přípravku Taxespira koncentrát pro infuzní roztok.

Injekční lahvička přípravku Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml a 120 mg/6 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.

Požadovaný objem přípravku Taxespira koncentrát pro infuzní roztok musí být vstříknut jednou injekcí (naráz) do 250ml infuzního vaku nebo láhve, obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

Infuzní roztok v infuzním vaku je třeba použít při teplotě do 25 °C v průběhu 6 hodin včetně jednodinové infuze pacientovi.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok docetaxelu před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Hospira UK Limited

Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
28 Srpen 2015

10. 10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

**A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Hospira UK Limited

Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ,

Velká Británie

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (jako docetaxelum trihydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol a monohydrát kyseliny citronové. Pro další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Jednorázové injekční lahvičky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ,

Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml lahvička x 1 lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelum ve formě trihydrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová. Pro další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

Exp:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Jednorázové použití injekční lahvičky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ,

Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml lahvička x 1 lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelum ve formě trihydrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý etanol a kyselina citrónová. Pro další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

Exp:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

Jednorázové použití injekční lahvičky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ,

Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml lahvička x 1 lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na injekční lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxelum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/1 ml

(20mg/ml)

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Nálepka****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel
IV

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/4 ml

(20mg/ml)

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Nálepka****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel
IV

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 mg/6 ml

(20mg/ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxelum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo nemocničnímu lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Taxespira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Taxespira používat
3. Jak se Taxespira používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Taxespira uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Taxespira a k čemu se používá

Tento přípravek se nazývá Taxespira a léčivá látka je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel patří do skupiny protinádorových léků zvaných taxoidy.

Taxespira Vám lékař předepsal k léčbě rakoviny prsu, určitých forem rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, rakoviny žaludku nebo rakoviny hlavy a krku.

- Při léčbě pokročilé rakoviny prsu může být Taxespira podáván buď samotně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- Při léčbě časných stádií rakoviny prsu s postižením lymfatických uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin může být Taxespira podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- Při léčbě rakoviny plic může být Taxespira podáván buď samotně, nebo v kombinaci s cisplatinou.
- Při léčbě rakoviny prostaty je Taxespira podáván v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- Při léčbě metastazující rakoviny žaludku je Taxespira podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem.
- Při léčbě rakoviny hlavy a krku se Taxespira podává v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Taxespira používat

Nepoužívejte Taxespira

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Taxespira.
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte vážné onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem Taxespira Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro použití přípravku Taxespira máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek se u Vás může vyskytnout s tím spojená horečka nebo infekce.

Máte-li potíže se zrakem, poraďte se s lékařem, nemocničním lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Pokud se objeví problémy se zrakem, především rozmazané vidění, je zapotřebí oči a zrak ihned vyšetřit.

Pokud zaznamenáte akutní nebo zhoršující se problémy s plícemi (horečka, dušnost nebo kašel), informujte ihned svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru. Lékař může okamžitě zastavit Vaši léčbu.

Budete požádán(a), abyste jeden den před léčbou přípravkem Taxespira a jeden nebo dva dny po ní užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu (k vnitřnímu užití), např. jako například dexamethason, aby se snížilo riziko některých nežádoucích účinků, které se mohou objevit po podání infuze přípravku Taxespira. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou nebo nárůst tělesné hmotnosti).

V průběhu léčby můžete dostávat další léčivé přípravky pomáhající udržet dostatečný počet krvinek.

Taxespira obsahuje alkohol. Promluvte si se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu nebo máte onemocnění jater. Viz také bod "Taxespira obsahuje ethanol (alkohol)" níže.

Další léčivé přípravky a Taxespira

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Taxespira nebo další léčivý přípravek nemusí fungovat tak, jak se předpokládá, a může se zvýšit pravděpodobnost výskytu nežádoucího účinku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Taxespira Vám NESMÍ být podáván, pokud jste těhotná nebo to přímo nenařídí Váš lékař.

Vzhledem k tomu, že Taxespira může poškodit nenarozené dítě, nesmíte během léčby tímto léčivým přípravkem otěhotnět a musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby přípravkem Taxespira otěhotníte, musíte okamžitě informovat svého lékaře.

Během léčby přípravkem Taxespira nesmíte kojit.

Jestliže jste muž léčený přípravkem Taxespira, doporučuje se, abyste nepočal dítě během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby. Informujte se před léčbou o možnosti konzervace spermatu, protože docetaxel může poškodit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv na schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

Taxespira obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkoholu), tj. až 0,395 g (0,5 ml) v ml, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína v 1ml injekční lahvičce, 40 ml piva nebo 17 ml vína v 4ml injekční lahvičce, nebo 60 ml piva nebo 25 ml vína v 6ml injekční lahvičce.

Je škodlivý pro alkoholiky.

Je nutno vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může měnit účinky dalších léků.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může snížit pozornost při řízení vozidel a obsluze strojů.

3. Jak se Taxespira používá

Taxespira Vám bude podávat zdravotník.

Obvyklá dávka

Dávka léku bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a na celkovém stavu. Lékař spočítá plochu povrchu Vašeho těla ve čtverečních metrech (m^2) a určí dávku léku, kterou dostanete.

Způsob a cesta podání

Taxespira Vám bude podán ve formě infuzí do žíly (intravenózní podání). Infuze trvá asi jednu hodinu, po tuto dobu budete v nemocnici.

Četnost podávání

Infuzi budete dostávat zpravidla jednou za 3 týdny.

Váš lékař může změnit dávku a četnost podávání v závislosti na Vašich krevních testech, celkovém stavu a Vaší odpovědi na Taxespira. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vředů v ústech, necitlivosti či mravenčení nebo horečky a dejte mu výsledky svých krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Lékař je s Vámi probere a vysvětlí Vám možná rizika a přínos této léčby.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Taxespira podávaného samostatně jsou: snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, pocit na zvracení, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava.

Závažnost nežádoucích účinků se může zvýšit, pokud je Taxespira podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky.

V průběhu infuze v nemocnici se mohou objevit následující alergické reakce (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- ☐ zrudnutí, kožní reakce, svědění
- ☐ svírání na hrudníku, dýchací obtíže

- o horečka nebo zimnice
- o bolest zad
- o nízký krevní tlak.

Mohou se vyskytnout i závažnější reakce.

Zdravotníci budou v průběhu léčby pečlivě sledovat Váš stav. V případě, že se některý z uvedených příznaků objeví, ihned je informujte.

V období mezi jednotlivými infuzemi přípravku Taxespira se mohou objevit následující nežádoucí účinky, jejichž četnost se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anémie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce popsané výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- necitlivost nebo mravenčení
- bolest kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšené slzení
- otok způsobený poruchou lymfatického systému
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční potíže včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpy
- bolest břicha
- zažívací potíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst zpravidla obnoví)
- zčervenání a otok dlaní a plosků chodidel, které může vést k olupování kůže (může se také objevit na pažích, obličeji nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které mohou odpadnout
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vymizení menstruace
- otok rukou, chodidel, nohou
- únava; nebo příznaky podobné chřipce
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza ústní dutiny (moučnivka)
- dehydratace
- závrať
- porucha sluchu
- snížení krevního tlaku, nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy).

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):

- mdloby
- v místě vpichu kožní reakce, flebitida (zánět žíly) nebo otok
- zánět tlustého střeva, tenkého střeva; protržení střeva
- krevní sraženiny.

Frekvence není známa:

- intersticiální plicní onemocnění (zánět plic způsobující kašel a potíže s dýcháním. Zánět plic se může také vyskytnout v případech, kdy léčba docetaxelem probíhá současně s radioterapií)
- pneumonie (plicní infekce)
- plicní fibróza (zajizvení a ztlustění tkáně plic s dušností)
- rozmazané vidění v důsledku otoku sítnice v oku (tzv. cystoidní makulární edém)
- snížení hladiny sodíku v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Taxespira uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za EXP. Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Použijte okamžitě po otevření lahvičky. Pokud není lahvička použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek.

Použijte přípravek okamžitě po přidání do infuzního vaku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nemají překročit 6 hodin při uchovávání při teplotě do 25°C včetně hodinové infuze.

Fyzikální a chemická stability infuzního roztoku po otevření před použitím připraveného dle doporučení byla prokázána v jiných než PVC vacích až 48 hodin při teplotě 2°C až 8°C.

Docetaxel roztok na infuzi je nasycený a může časem krystalizovat. Pokud se vyskytnou krystaly, nesmí být roztok použit a je nutné jej zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Taxespira obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxelum (jako docetaxelum trihydricum). Jeden ml roztoku obsahuje docetaxelum 20 mg (jako docetaxelum trihydricum).

20 mg/ 1 ml

Jedna injekční 1ml lahvička koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg.

80 mg/ 4 ml

Jedna injekční 4ml lahvička koncentrátu obsahuje docetaxelum 80 mg.

120 mg/6 ml

Jedna injekční 6ml lahvička koncentrátu obsahuje docetaxelm 120 mg.

- Pomocné látky jsou polysorbát 80, etanol (bezvodý) a monohydrát kyseliny citronové.

Jak Taxespira vypadá a co obsahuje toto balení

Taxespira infuzní koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok dodávaný ve skleněných injekčních lahvičkách.

Injekční lahvičky obsahující 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml a 120 mg/6 ml jsou dostupné v balení obsahujícím jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / DE

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

BE / LX / NL

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

**BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV /
MT / PL / RO / SI / SK / UK**

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

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

ES

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

FR

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

IT

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ TAXESPIRA KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl celý obsah tohoto návodu před přípravou infuzního roztoku Taxespira.

Doporučení pro bezpečné zacházení

Docetaxel je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků Taxespira příslušnou. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Taxespira dostane do kontaktu s pokožkou, ihned ji omyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Taxespira dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

Taxespira koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.

- Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita okamžitě po otevření. Není-li použita okamžitě, doba podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Požadovaná dávka přípravku Taxespira koncentrát pro infuzní roztok pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku. Například dávka 140 mg docetaxelu bude vyžadovat 7 ml přípravku Taxespira 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok.
- Asepticky aspirujte požadované množství koncentráту pro infuzní roztok kalibrovanou stříkačkou s jehlou 21G.

Injekční lahvičky přípravku Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml a 120 mg/6 ml obsahují koncentrát docetaxelu 20 mg/ml.

- Jednorázově vstříknete požadované množství (v mg) do 250ml infuzního vaku z jiného materiálu než PVC, obsahujícího buď 5% glukózu nebo chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% glukózu ve skleněné lahvi. Pokud je nutná dávka větší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzních nádob tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo láhev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok musí být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.
- Po přidání podle návodu do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu při uchovávání při teplotě do 25°C stabilní 6 hodin (včetně hodinového intravenózního podání). Fyzikální a chemická stabilita infuzního roztoku po otevření před použitím připraveného dle doporučení byla prokázána v jiných než PVC vacích až 48 hodin při teplotě 2°C až 8°C a až 6 hodin při uchovávání při teplotě do 25°C.
- Docetaxel infuzní roztok je nasycený a může časem krystalizovat. Pokud se vyskytnou krystaly, nesmí být roztok použit a je nutné jej zlikvidovat.
- Jako u všech parenterálních přípravků je nutno infuzní roztok před podáním ještě vizuálně zkontrolovat, nelze použít roztoky obsahující sraženiny. Takové roztoky musí být zlikvidovány.

Likvidace

Veškerý materiál použitý pro naředění i podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.