

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 0,5 ml bezvodého ethanolu (395 mg).

Jeden ml obsahuje 520 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Popis přípravku: koncentrát je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů:

- 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).

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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.

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednisonem nebo prednisolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

Adenokarcinom žaludku

DOCETAXEL KABI v kombinaci s cisplatinou a 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

DOCETAXEL KABI je v kombinaci s cisplatinou a 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).

Dávkování

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu 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 podáním docetaxelu (viz bod 4.4).

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

U metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty je bez ohledu na současné užívání prednisonu nebo prednisolonu doporučenou premedikací perorální dexametazon 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

Docetaxel se podává v hodinové 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 1x za 3 týdny, celkem 6 cyklů (režim TAC) (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 1x za 3 týdny, trastuzumab se podává 1x týdně. V pilotní studii byla úvodní 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 snášena. Dávka a podání 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 odkazujeme na souhrn údajů o přípravku pro kapecitabin.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro pacienty léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m², po němž bezprostředně následuje cisplatina 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

Metastatický kastročně rezistentní 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).

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě hodinové infuze, po níž následuje cisplatina v dávce 75 mg/m² ve formě 1–3 hodiny trvající infuze (obě pouze 1. den). Dále pak fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatiny. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatiny premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity se má profylakticky použít 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 cisplatiny). Pro snížení rizika hematologické toxicity se může profylakticky použít 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 hodinové infuzi, po níž následuje více než hodinu trvající infuze cisplatiny v dávce 75 mg/m² první den léčby a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 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 dlaždicobuněčným 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 hodinová intravenózní infuze 1. den, po níž následuje 30minutová až 3hodinová infuze cisplatiny v dávce 100 mg/m² a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 1000 mg/m²/den, 1. až 4. den. Tento režim se podává každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii mají pacienti dostávat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinu a fluoruracilu odkazujeme na příslušný souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

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 závažné periferní neuropatii během 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, léčba se má ukončit.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF se má posoudit u pacientů léčených pro karcinom prsu adjuvantní terapií docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). 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). Pacientům se stomatitidou 3. nebo 4. stupně se dávka docetaxelu sníží na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

U pacientů léčených počáteční dávkou docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnížší hodnota počtu trombocytů v předcházejícím cyklu chemoterapie byla $< 25\,000$ buněk/mm³, nebo u pacientů s výskytem febrilní neutropenie, nebo u pacientů se závažnou nehematologickou toxicitou, se doporučuje snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m².

Pro úpravu dávek cisplatinu odkazujeme na příslušný souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem

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

Pro úpravu dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, protrahované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, sníží se dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i poté k epizodám komplikované neutropenie, sníží se dávka docetaxelu z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie 4. stupně se sníží dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nesmějí být léčeni následujícími cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu $> 1\,500$ buněk/mm³ a trombocytů 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 fluoruracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávkování
Průjem 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: snížit poté dávku docetaxelu o 20 %.
Průjem 4. stupně	První epizoda: snížit dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ukončit léčbu
Stomatitida či mukozitida 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech. Třetí epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitida či mukozitida	První epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech.

Pro úpravy dávky cisplatiny a fluoruracilu odkazujeme na příslušný souhrn údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů s léčbou docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a současným zvýšením hladiny alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než horní hranice normálních hodnot a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek horní hranice normálních hodnot nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

V pivotní klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud to není přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností léčených docetaxelem v kombinaci k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost docetaxelu u nazofaryngeálního karcinomu u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let nebyla stanovena.

Použití docetaxelu v pediatrické populaci v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku, vyjma méně diferencovaného nazofaryngeálního karcinomu II. a III. typu, není relevantní.

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s kapecitabinem se u pacientů ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky kapecitabinu na 75 % (viz souhrn údajů o přípravku pro kapecitabin)

Způsob podání

Pokyny pro přípravu a podávání přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 rovněž kontraindikace ostatních léčivých přípravků, pokud se s docetaxelem kombinují.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů 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 tělesných 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).

Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. Medián největšího poklesu počtu neutrofilů je 7 dní 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 v dalších cyklech snížit dávku nebo použít příslušná symptomatická opatření (viz bod 4.2).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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, protrahované neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti léčení TCF mají být pečlivě sledováni (viz body 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenické infekce vyskytly méně často než u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF. Primární profylaxe G-CSF se má zvážit u pacientů, kteří dostávají adjuvantní léčbu TAC pro karcinom prsu ke zmírnění rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie, nebo neutropenická infekce). Pacienty léčené TAC je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální reakce

U pacientů s neutropenií se doporučuje zvýšená opatrnost, a to zejména z důvodu rizika rozvoje gastrointestinálních komplikací. Ačkoliv se většina takových případů vyskytla během prvního nebo druhého cyklu léčby docetaxelem, enterokolitida se může rozvinout kdykoliv a může vést k úmrtí již od prvního dne svého nástupu. Pacienti musí být pečlivě sledováni pro záhyt časných projevů závažné gastrointestinální toxicity (viz body 4.2, 4.4 Hematologie 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 minut po zahájení infuze docetaxelu. Musí být proto k dispozici prostředky k léčbě hypotenze a bronchospazmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími projevy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka/erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

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, po kterých bylo nutné přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.2).

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě výskytu známek a příznaků těchto nežádoucích účinků je nutné zvážit přerušení podávání docetaxelu.

Retence tekutin

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

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. Včasný zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot, 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/m². 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 horní hranice normálních hodnot a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než horní hranice normálních hodnot se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než horní hranice normálních hodnot nelze již doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat. V pilotní klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud to není přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s poruchou funkce jater léčených docetaxelem v kombinaci k dispozici žádná data.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

U pacientů 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 může být i fatální (viz bod 4.8).

Pokud jsou pacienti kandidáti léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by před léčbou podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce se mají dále sledovat během léčby (např. každé 3 měsíce), což pomůže určit nemocné, u kterých se může rozvinout srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla nahlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (někdy fatální) (viz bod 4.8). Doporučuje se podstoupit základní vyšetření srdce.

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).

Další primární malignity

Další primární malignity byly zaznamenány při podávání docetaxelu v kombinaci s protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami. Další primární malignity (včetně akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a non-Hodgkinova lymfomu) se mohou vyskytnout několik měsíců nebo let po léčbě docetaxelem. Pacienty je nutné z důvodu rizika vzniku dalších primárních malignit sledovat (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Po prvním nebo druhém cyklu léčby docetaxelem byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8). Pacienty s rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, s objemným tumorem, s rychlou progresí) je nutné pečlivě sledovat. Před zahájením léčby se doporučuje korekce dehydratace a léčba zvýšené hladiny kyseliny močové.

Ostatní

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

Další upozornění při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání (congestive heart failure, CHF)

Během léčby a následného sledování musí být pacienti monitorováni na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání. U pacientů léčených režimem TAC pro karcinom prsu s pozitivními uzlinami bylo prokázáno vyšší riziko vzniku městnavého srdečního selhání během prvního roku po léčbě (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti s postižením 4 a více mízních uzlin

Vzhledem k tomu, že přínos pozorovaný u pacientek s pozitivními 4 a více uzlinami nebyl statisticky významný z hlediska doby přežití bez onemocnění (disease-free survival, DFS) a

celkové doby přežití (OS), nebyl při konečné analýze plně potvrzen pozitivní poměr prospěch/riziko kombinace TAC u pacientek s pozitivními 4 a více uzlinami (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem podávaným 1x za 3 týdny 333 pacientů, z toho 209 pacientů bylo ve věku 65 let a více a 68 pacientů bylo starších 75 let. U pacientů léčených docetaxelem 1x za 3 týdny byl výskyt poškození nehtů o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Výskyt související horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byl o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 75 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Ve studii s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE) bylo 296 pacientů z 545 pacientů léčených docetaxelem každé 3 týdny ve věku 65 let nebo starších a 48 pacientů ve věku 75 let nebo starších. V docetaxelové skupině hlásilo hypersenzitivní reakce, neutropenii, anemii, retenci tekutin, dyspnoe a změny nehtů více pacientů ve věku ≥ 65 let než pacientů ve věku nižším než 65 let. Žádný z těchto nárůstů frekvence nedosáhl 10% rozdíl oproti kontrolní skupině. U pacientů ve věku 75 let a starších byly ve srovnání s mladšími pacienty hlášeny s vyšší incidencí (minimálně o 10 %) neutropenie, anemie, průjem, dyspnoe a infekce horních cest dýchacích.

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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 fluoruracilem 74 pacientů ve věku 65 let a starší a 4 pacienti byli ve věku 75 a starší. V porovnání s mladšími pacienty byl výskyt závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Výskyt nežádoucích účinků (všech stupňů) jako letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších, v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF je třeba pečlivě sledovat.

Pomocné látky

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 395 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávce odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Protože se tento léčivý přípravek podává obvykle pomalu po dobu 1 hodiny, mohou se účinky alkoholu snížit.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Hlášení případů u dospělých ukazují na nástup známek hepatotoxicity (zvýšení hladin jaterních enzymů) při kumulativní denní dávce 35-40 mg/kg.

U novorozenců způsobily dávky polysorbátu > 80 mg/kg/den těžkou (fatální) hepatotoxicitu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může ovlivnit účinky dalších léčivých přípravků.

Společné podávání s léčivými přípravky obsahujícím například propylenglykol nebo ethanol může vést k hromadění ethanolu a vyvolat nepříznivé účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nezralou metabolickou kapacitou.

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 léčivy 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 podání se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin 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 podání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu byla sledována u pacientů 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 bílkoviny (více než z 95 %). Ačkoliv možné interakce docetaxelu se současně podávanými léčivy nebyly *in vivo* formálně zkoumány, *in vitro* interakce s látkami s pevnou vazbou na bílkoviny, jako je erythromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a natrium-valproát) neovlivnily vazbu docetaxelu na bílkoviny. Podání dexamethasonu neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidů nebyla jejich současným podáním ovlivněna. 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

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků embryotoxický i fetotoxický. Stejně jako jiná cytotoxická léčiva 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.

Kojení

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

Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku a vedlejší účinky tohoto přípravku mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje a mělo by jim být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

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 pacientů léčených docetaxelem v monoterapii v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m²
- 258 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem
- 406 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou
- 92 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem
- 255 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem
- 332 pacientů (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 1276 pacientů (744 ve studii TAX316 a 532 pacientů ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 300 pacientů s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů v II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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 fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a ADT.

Byly popsány následující reakce, k jejichž hodnocení byla použita „Obecná kritéria toxicity Národního onkologického ústavu“ (NCI Common Toxicity Criteria) (3. stupeň = G3, 3. – 4. stupeň = G3/4, 4. stupeň = G4), terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ 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 docetaxelu používaného v monoterapii jsou: neutropenie (která byla reverzibilní 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 byly hlášeny v ≥ 10 %. Při kombinaci docetaxelu s trastuzumabem byl pozorován zvýšený výskyt závažných nežádoucích účinků (40 % oproti 31 %) a nežádoucích účinků 4. stupně (34 % oproti 23 %) ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

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

U kombinace s ADT a prednizonem nebo prednizolonem (studie STAMPEDE) byly za použití stupnice CTCAE zaznamenány nežádoucí účinky vyskytující se po 6 cyklech léčby docetaxelem a vykazující minimálně o 2 % vyšší incidenci v docetaxelové skupině oproti skupině kontrolní.

Při léčbě docetaxelem jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášené symptomy byly návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit sevření na hrudi, bolesti v zádech, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospazmem nebo generalizovanou vyrážkou/erytémem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj závažné periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Lehké 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 lehké 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 hlášeny těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které výjimečně 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 a poruchy a reakce v místě aplikace

Reakce v místě infuze byly většinou mírné a jednalo se o hyperpigmentace, zánět, zarudnutí nebo suchost kůže, flebitidu nebo vznik extravazátu a otoku žil.

Retence tekutin představuje případy jako je periferní otoky 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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100mg/m² podávaný samostatně

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně	Infekce spojené s G4 neutropenií (G3/4: 4,6	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	sepsa a pneumonie, fatální v 1,7 %)	%)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anémie (G4: 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 porucha
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemoragie	
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 hemoragie (závažné: 0,3 %)	Ezofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poškození nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažné: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %); Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Reakce v místě aplikace; Bolest na hrudi; nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<5%); zvýšení alkalických fosfatáz (<4 %); G3/4 AST zvýšení (<3 %); ALT	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		zvýšení (<2 %);	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² podávaný samostatně

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 % pacientů s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii. Projevy odezněly spontánně během 3 měsíců.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní. 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 pacientů s premedikací, v porovnání s pacienty bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m²); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulka nežádoucích účinků u nemalobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaný samostatně

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 4: 54,2 %); Anémie (G3/4: 10,8 %) Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická 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 tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 12,4 %); Retence tekutin (závažné: 0,8 %); Bolest	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Vyšetření		G3/4 zvýšený bilirubin v krvi (< 2 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (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: 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; Poškození nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 8,1 %) Retence tekutin (závažné: 1,2 %); Bolest	Reakce v místě aplikace	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5 %); G3/4 zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (<1 %); G3/4 ALT zvýšení (<1 %)

Tabulka nežádoucích účinků u nemalobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (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 :3,8 % Průjem (G3/4: 6,4 % Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Poškození nehtů (závažné: 0,7 %, Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 9,9 %) Retence tekutin (závažné: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Reakce v místě aplikace; Bolest	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,1 %); G3/4 zvýšení ALT (1,3 %)	G3/4 AST zvýšení (0,5 %); Zvýšení alkalických fosfatáz (0,3 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou)	

	a použitím antibiotik) nebo neutropenická seps	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestezie, bolest hlavy, dysgeuzie, hypestezie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení, konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční seláhí
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, poškození nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie, bolest v končetinách, bolest kostí, bolest v zádech	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, periferní edém, pyrexie, únava, zánět sliznice, onemocnění podobné chřipce, tlak na hrudi, zimnice	Letargie
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

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 u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem vyšší ve srovnání s docetaxelem v monoterapii (neutropenie stupně 3/4 32 % oproti 22 % - dle kritérií NCI-CTC). 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 % 4. stupně, vezme-li se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Výskyt febrilní neutropenie či neutropenické sepse byl rovněž vyšší u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % oproti 17 % u pacientů léčených docetaxelem v monoterapii).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Orální kandidóza (G3/4: <1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 63 %); Anémie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížená chuť k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)

Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: <1 %); Parestezie (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 (G 3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v nadbřišku Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Syndrom ruka-noha (G3/4: 24 %); Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erytematozní vyrážka (G3/4: <1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 2%); Artralgie (G3/4: 1%)	Bolest v končetinách (G3/4: <1 %); Bolest v zádech (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: 9 %); Zvýšený bilirubin v krvi

Tabulka nežádoucích účinků u metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie(G 3/4: 32 %); Anémie (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 senzorká 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 (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %) ; Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/faryngitida	

	(G3/4: 0,9 %) ; Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3%)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie (G3/4: 0,3 %) Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (závažné: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI podávaného v kombinaci s prednizolem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (≥G3: 2 %) ^a Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3: 3 %) ^a Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3-4: 2 %) Flu-like příznaky (G3: 0 %) Astenie (G3: 0 %) Retence tekutin	Horečka (G3: 1 %) Orální kandidóza Hypokalcemie (G3: 0 %) Hypofosfatemie (G3-4: 1 %) Hypokalemie (G3: 0 %)

^a Ze studie GETUG AFU15

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu při adjuvantní léčbě přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (studie TAX316) a karcinomem prsu s negativními uzlinami (studie GEICAM9805) – souhrnné údaje

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %) Neutropenická infekce (G3/4: 2,76 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (3/4: 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	Alopecie		

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
podkožní tkáň	(přetrvávající: < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10 %); 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 při adjuvantní terapii přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (TAX316) a negativními uzlinami (GEICAM9805).

Poruchy nervového systému

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní senzorická neuropatie a přetrvávala do sledování doby po léčbě u 84 pacientek (11,3 %) ve skupině TAC a u 15 pacientek (2 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) přetrvávala periferní senzorická neuropatie u 10 pacientek (1,3 %) ve skupině TAC a u 2 pacientek (0,3 %) ve skupině FAC.

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala periferní senzorická neuropatie, která začala v průběhu léčebného období do sledování doby po léčbě u 10 pacientek (1,9 %) ve skupině TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) byla pozorována přetrvávající periferní senzorická neuropatie u 3 pacientek (0,6 %) ve skupině TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ve skupině FAC.

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316, bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. U všech pacientek s výjimkou jedné pacientky v každém rameni bylo městnavé srdeční selhání diagnostikováno více než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky v rameni TAC a 4 pacientky v rameni FAC zemřely 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. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování 10 let a 5 měsíců) neměla ve skupině TAC ani jedna pacientka CHF a jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie. Ve skupině FAC přetrvávalo CHF u 1 pacientky (0,2 %).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 687 ze 744 pacientek (92,3 %) ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek (87,6 %) ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie. Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 8 let) byla alopecie

pozorována u 29 pacientek (3,9 %) ve skupině léčené TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ve skupině léčené FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla alopecie během léčebného období a přetrvávala až do sledování po léčbě 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. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) alopecie přetrvávala u 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,6 %) ze skupiny FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 202 ze 744 pacientek (27,2 %) ve skupině TAC a u 125 ze 736 pacientek (17,0 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) amenorea přetrvávala u 121 ze 744 pacientek (16,3 %) ze skupiny TAC a u 86 pacientek (11,7 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci doby sledování po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl periferní edém a přetrvával během doby sledování po ukončení chemoterapie u 119 ze 744 pacientek (16,0 %) ve skupině léčené TAC a u 23 ze 736 pacientek (3,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) periferní edém přetrvával u 19 pacientek (2,6 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,5 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl lymfedém a přetrvával během doby sledování po ukončení chemoterapie u 11 ze 744 pacientek (1,5 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) lymfedém přetrvával u 6 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,1 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se vyskytla astenie během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po ukončení chemoterapie u 236 ze 744 pacientek (31,7 %) ve skupině léčené TAC a u 180 ze 736 pacientek (24,5 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) astenie přetrvávala u 29 pacientek (3,9 %) ze skupiny TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině léčené TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetrvával u žádné pacientky (0 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetrvával během doby sledování po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC. Astenie, která započala během léčebného období, přetrvávala během sledování po léčbě u 12 pacientek (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě astenie přetrvávala u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukemie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukémie u 43 ze 744 pacientek (0,4 %) ve skupině TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině FAC. Jedna pacientka z TAC skupiny (0,1 %) a jedna pacientka z FAC skupiny (0,1 %) zemřely na AML v době sledování po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let). Myelodysplastický syndrom byl hlášen u 2 ze 744 pacientek (0,3 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině léčené FAC.

Po 10 letech sledování po léčbě ve studii GEICAM 9805 se vyskytla akutní leukémie u 1 pacientky z 532 patientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

Neutropenické komplikace

V tabulce je uveden výskyt neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce u patientek, které dostaly primární profylaxi G-CSF poté, co se stala povinnou ve skupině TAC– studie GEICAM.

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

	Bez primární profylaxe G-CSF (n = 111) n (%)	S primární G-CSF profylaxí (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)

Tabulka nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G 3/4: 63,2 %); 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		Zvýšené slzení (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/2: 3,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4 :1 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0%); Ezofagitida/dysfagie /odynofagie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7 %); poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu hlavy a krku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 9,2 %) Trombocytopenie G3/4: 5,2 %);	Febrilní neutropenie	
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		Zvýšené slzení 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 ; Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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)

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	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 blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %) Trombocytopenie G3/4: 4 %; Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4:12 %)		
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		Zvýšené slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha 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 %);	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %);	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Zvracení (G3/4: 8,4 %) Průjem (G3/4: 6,8 %); Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie G3/4:4,0%); Svědění vyrážka	Suchá kůže; 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 další protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami, byl zaznamenán vznik dalších primárních malignit (frekvence není známa), včetně non-Hodgkinova lymfomu. V pivotních klinických studiích u karcinomu prsu při použití režimu TAC byly hlášeny akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (frekvence méně časté).

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce (frekvence není známa) na docetaxel u pacientů, kteří již předtím prodělali hypersenzitivní reakce na paklitaxel.

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 edému (CMO).

Poruchy ucha a labyrintu

Ve vzácných případech byly hlášeny ototoxicita, poruchy sluchu a/nebo ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (frekvence není známa), někdy s fatálními následky.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány někdy i fatální syndromy akutní respirační tísně, případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonitidy.

Gastrointestinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány případy enterokolitidy, včetně kolitidy, ischemické kolitidy a neutropenické enterokolitidy s potenciálně fatálním koncem (frekvence není známa).

Vzácně byl zaznamenán výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, včetně enterokolitidy a gastrointestinální perforace. 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 tkáň

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme a závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

Poruchy ledvin a močových cest

Byla hlášena renální insuficience a selhání ledvin. U 20 % případů nebyly žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin, jako je souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků či gastrointestinální poruchy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána radiační „recall“ reakce.

V místě předchozí extravazace (frekvence není známa) byla pozorována „recall“ reakce (opakovaná kožní reakce v místě předchozí extravazace po podání docetaxelu na jiném místě).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Byly hlášeny případy nerovnováhy elektrolytů. Většinou v souvislosti s dehydratací, zvracením a pneumonií byly hlášeny případy hyponatremie. Hypokalémie, hypomagnezémie a hypokalcémie byly pozorovány obvykle ve spojení s gastrointestinálními poruchami a zejména s průjemem. Byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu, potenciálně fatální (s frekvencí není známo).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Při léčbě docetaxelem byla hlášena myositida (s frekvencí není známo).

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 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 neurotoxicita 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: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, ATC kód: L01CD02.

Mechanismus účinku

Docetaxel je cytostatikum podporující zabudovávání tubulinu do stabilních mikrotubulů a zabraňující 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 schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity u pokročilých myších a lidských transplantovaných tumorů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

Pacientky 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 pacientek, které byly léčeny 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 jednododinové 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, protražovaná neutropenie nebo infekce). Pacientky v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi - ciprofloxacin 500 mg p.o. 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 % pacientek v rameni TAC a 72 % pacientek 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 pacientek. 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 všechny pacientky absolvovaly 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 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 pacientek, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly 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 pacientek 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 pacientek 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 pacientek v rameni TAC podle prospektivně definovaných hlavních prognostických faktorů:

		Doba přežití bez onemocnění			Celkové přežití		
Podskupina pacientů	Počet pacientů	Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
Celkem	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 DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI 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. DOCETAXEL KABI byl 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 v zúčastněných zdravotnických zařízeních a byla podávána u 57,3 % patientek, které dostávaly TAC a u 51,2 % patientek, 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.

Sřední doba sledování po léčbě byla 77 měsíců. Ve skupině TAC byla prokázána signifikantně delší doba přežití bez onemocnění než ve skupině FAC. U patientek 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 patientek 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 patientek léčených TAC bylo 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 patientek léčených TAC v primární analýze (s mediánem sledování 77 měsíců) (viz tabulka níže):

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

Podskupina patientek	Počet patientek 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			
Premenopauzální	285	0,64	0,40-1
Postmenopauzální	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 = 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.

DOCETAXEL KABI 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 byl aplikován v doporučené dávce a schématu 100 mg/m² každé 3 týdny.

U pacientů 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 pacientů 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 předlčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 pacientů. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100

mg/m² jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže 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 týdnů proti 15,6 týdnům, 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 %).

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 pacientů s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m²) a docetaxel (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) byl 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 LVEF 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.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem

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

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel 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 = čas progresu; "NE" nebylo možné odhadnout nebo nebylo dosud dosaženo

¹ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

² Odhadovaná střední doba přežití

DOCETAXEL KABI v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 patientek do ramene docetaxel (75 mg/m² v jednod hodinové intravenózní infúzi každé 3 týdny) a kapecitabin (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 patientek bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² v jednod hodinové intravenózní infúzi 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 (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); $p = 0,0058$. 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 (docetaxel samotný).

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených pacientů byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m² než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Rovněž procento ročního přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %).

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m² 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 byl 6,8 % u hodnotitelných pacientů a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s platinou u pacientů dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia 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) 75 mg/m² v jednod hodinové infúzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 - 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednod hodinové infúzi 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/m² aplikovaným po dobu 6 -10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m² v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední doba do progresu a výskyt odpovědi ve dvou ramenech studie jsou uvedeny v tabulce:

	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]*
jednoleté 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), založených na populaci 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 rameno docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s kombinací VCis prokázána ani ekvivalence, ani noninferiorita.

Karcinom prostaty

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u pacientů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1006 pacientů s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 60 % do následujících ramen:

- 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 pacientů, 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	17,4	16,5
95 % CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Poměr rizik	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Hodnota p ^{T*}	0,0094	0,3624	--
Počet pacientů	291	282	300
Výskyt PSA** odpovědi	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Hodnota p*	0,0005	< 0,0001	--
Počet pacientů	153	154	157
Výskyt snížení bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Hodnota p*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientů	141	134	137
Výskyt odpovědi nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Hodnota p*	0,1112	0,5853	--

^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 pacienty bude podávání docetaxelu každý týden přínosnější.

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

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty studie STAMPEDE

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného současně se standardní léčbou (ADT) u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým nebo metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byly hodnoceny v randomizované multicentrické, multiramenné multistupňové studii (MAMS) s fází II/III bez přerušení (STAMPEDE – MRC PR08). Celkem 1776 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m², podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Pouze standardní léčba

Docetaxelová léčba byla podávána nepřetržitě spolu s prednizonem nebo prednizolonem 5 mg dvakrát denně.

Mezi 1776 randomizovanými pacienty mělo 1086 (61%) metastázy, 362 bylo randomizováno do skupiny s docetaxelem v kombinaci se standardní léčbou, 724 dostávalo pouze standardní léčbu.

U těchto pacientů s metastatickým karcinomem prostaty byl medián celkového přežití významně delší ve skupině léčené docetaxelem než ve skupině s pouze standardní léčbou, s mediánem celkového přežití o 19 měsíců delším při přidání docetaxelu ke standardní léčbě (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a standardní léčbou při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE)

Cílový parametr	Docetaxel + standardní léčba	Pouze standardní léčba
Počet pacientů s metastatickým karcinomem prostaty	362	724
Medián celkového přežití (měsíce) 95 % CI	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Medián přežití bez selhání ^b (měsíce) 95 % CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

^a p-hodnota počítaná z testu poměru pravděpodobnosti a upravená pro všechny faktory stratifikace (s výjimkou center a plánované hormonální terapie) a stratifikovaná zkušebními obdobími

^b Přežití bez selhání: doba od první randomizace do prvního výskytu minimálně jednoho z následujících: biochemická porucha (definovaná jako o 50 % vyšší nárůst PSA než jsou nejnižší hodnoty ve 24-týdnu a vyšší než 4 ng/ml a potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

Studie CHAARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHAARTED). Celkem 790 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu a ADT při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (CHAARTED)

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
95 % CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-hodnota ^a	0,0003	--
Medián přežití bez známek progresse (měsíce)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravený poměr rizik	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-hodnota [*]	P<0,0001	--
PSA odpověď ^{***} po 6 měsících – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpověď ^{***} po 12 měsících – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do kastrálně rezistentního karcinomu prostaty ^b (měsíce)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do klinické progresse ^c (měsíce)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--

^a Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

* p-hodnota k popisnému účelu.

** PSA odpověď: Odpověď prostaticky specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená pro dvě následná minimálně 4 týdny oddělená měření.

^b Doba do kastrálně rezistentního karcinomu prostaty = doba od randomizace do PSA progresu nebo klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz, progresu dle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST) nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího), podle toho, co nastane dříve.

^c Doba do klinické progresu = doba od randomizace do klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz; progresu podle kritérií RECIST nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího).

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčeni 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 fluoruracilem (F) (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby 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 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) (95 % CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95 % CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-hodnota	0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
odhad pro 2 roky (%)	18,4	8,8
Podíl rizika (95 % CI)	1,293 (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 a při následném sledování s mediánem doby 41,6 měsíců dále neprokázala žádný statisticky 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 (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) 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m² následovanou fuoruracilem (F) 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 (> 25 % redukce v dvojrozměrně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, podstoupili radioterapii. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m² následovanou 5-fuoruracilem (F) 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 (> 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 obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo jeho ekvivalentem) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cílový parametr této studie, přežití pacientů bez další progresse (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větví, $p = 0,0042$ (medián OS: 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 větví (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 progresse (měsíce) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Upravený poměr rizika (95 % CI) *p-hodnota	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

Poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Nejlepší celková odpověď na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Nejlepší celková odpověď po léčbě ve studii [chemoterapie +/- radioterapie] (%) (95% CI) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián doby trvání odpovědi na chemoterapii ± radioterapii (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 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 pacientů, 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 hlavy a krku (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) 75 mg/m² 1. den v intravenózní infúzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30minutová až tříhodinová infúze, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m² v 30minutové až tříhodinové infúzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, u nichž nemoc neprogradovala, 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 infúze 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 smrti 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 SCCHN (intent-to-treat analýza)

Cílový parametr	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medián celkového přežití (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) *p-hodnota	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) **p-hodnota	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 hovoří ve prospěch docetaxel + cisplatina + fluoruracil

* nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

***Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuplatňuje se

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 tříkompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75–100 mg/m²), ale v delším časovém intervalu

(nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami.. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednodutinovou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu 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 byl 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 oxidační 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 skupiny pacientů

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 > 1,5násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy > 2,5násobek 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 cyklofosfamidu 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 plocha pod křivkou - 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 fluoruracil

Kombinované podání docetaxelu, cisplatiny a 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 pacientů.

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 genotoxický aneugenním mechanismem v mikronukleolárním testu *in vitro* a v testu aberace chromozómů na buňkách CHO-K1 a v mikronukleolárním testu *in vivo* u myší. 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 ethanol

Bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH)

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

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji spotřebovat okamžitě po otevření. Pokud není spotřebována okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/ředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok by měl být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku dle návodu je docetaxel infuzní roztok stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25 °C. Měl by být použit do 6 hodin (včetně jedné hodiny i.v. aplikace infuze).

Kromě toho, byla prokázána fyzikální a chemická stabilita infuzního roztoku v non-PVC vacích, připraveného dle doporučení a to až po dobu 48 hodin při skladované teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Podmínky uchovávání naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6ml čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla (třídy I) uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a zeleným hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem, obsahující 1 ml koncentrátu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DOCETAXEL KABI je cytostatikum a, stejně jako u jiných potenciálně toxických látek, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoku. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud by došlo ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku přípravku DOCETAXEL KABI s kůží, ihned ji umyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku se sliznicí, opláchněte ji okamžitě a důkladně vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

Každou injekční lahvičku k jednorázovému použití je třeba použít okamžitě po otevření.

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, nechte požadovaný počet krabiček koncentrátu pro infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI před použitím stát 5 minut při teplotě do 25 °C. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Pomocí kalibrované injekční stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

Požadovaný objem přípravku DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok se musí jednorázově (jedním vpichem) vstříknout do 250ml infuzního vaku nebo lahve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně otáčivým pohybem.

Roztok v infuzním vaku je při teplotě do 25 °C třeba použít do 6 hodin, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako všechny parenterální léčivé přípravky, infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI by měl být před použitím pečlivě zkontrolován a roztoky obsahující sraženinu je třeba zlikvidovat.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/770/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.05.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23.02.2017

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>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 2 ml bezvodého ethanolu (1,58 g).

Jeden ml obsahuje 520 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Popis přípravku: koncentrát je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rakovina prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů s:

- 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).

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prsu, u něhož je prokázána nadměrná exprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednisonem nebo prednisolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

Adenokarcinom žaludku

DOCETAXEL KABI v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

DOCETAXEL KABI je v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem indikován k indukční léčbě pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým dlaždícobuněčným karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu žaludku a hlavy a krku je možno užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před podáním docetaxelu (viz bod 4.4).

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

U metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty je bez ohledu na současné užívání prednisonu nebo prednisolonu doporučenou premedikací perorální dexametazon 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

Docetaxel se podává v hodinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaného v hodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidu 500 mg/m² 1x za 3 týdny, celkem 6 cyklů (režim TAC) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým 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 1x za 3 týdny, trastuzumab se podává 1x týdně. V klíčové studii byla úvodní 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 snášena. Dávka a podání trastuzumabu - viz Souhrn údajů o přípravku 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 odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku kapecitabin.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro pacienty léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m², po němž bezprostředně následuje podání cisplatiny 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

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

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

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě hodinové infuze, po níž následuje podání cisplatiny v dávce 75 mg/m² ve formě 1 - 3 hodiny trvající infuze (obě pouze 1. den). Dále pak fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatiny. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatiny premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity, se má profylakticky použít 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 cisplatiny). Pro snížení rizika hematologické toxicity se může profylakticky použít 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 hodinové infuze, po níž následuje více než hodinu trvající infuze cisplatiny v dávce 75 mg/m² první den léčby a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 750 mg/m² za den po dobu pěti dní. Tento režim se podává každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN), (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² jako hodinová intravenózní infuze 1. den, po níž následuje 30-minutová až 3 hodinová infuze cisplatiny v dávce 100 mg/m² a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 1000 mg/m²/den, 1. až 4. den. Tento režim se podává každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii by pacienti měli dostávat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinu a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů ≥ 1500 buněk/mm³. U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii během léčby docetaxelem, se dávkování docetaxelu sníží ze 100 mg/m² na 75 mg/m² nebo ze 75 mg/m² na 60 mg/m². Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m² se u pacienta objeví stejné reakce, léčba se má ukončit.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF se má posoudit u pacientů léčených pro karcinom prsu adjuvantní terapií docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Pacientům s febrilní neutropenií, případně neutropenickými infekcemi je nutné ve všech dalších cyklech snížit dávku docetaxelu na 60 mg/m² (viz body 4.4 a 4.8). Pacientům se stomatitidou 3. nebo 4. stupně se dávka docetaxelu sníží na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

U pacientů 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 pacientů s výskytem febrilní neutropenie, nebo u pacientů se závažnou nehematologickou toxicitou, se doporučuje snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m².

Pro úpravu dávek cisplatinu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem

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

Pro úpravu dávky trastuzumabu se odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, protrahované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, sníží se dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i poté k epizodám komplikované neutropenie, sníží se dávka docetaxelu z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie 4. stupně se sníží dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nesmějí být léčeni následujícími 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-fluorouracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávkování
Průjem 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20%. Druhá epizoda: snížit poté dávku docetaxelu o 20%.
Průjem 4. stupně	První epizoda: snížit dávku docetaxelu a 5-FU o 20%. Druhá epizoda: vysadit léčbu
Stomatitida či mukositida 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20%. Druhá epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech.

	Třetí epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20%.
Stomatitida či mukositida 4. stupně	První epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech. Druhá epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20%.

Pro úpravy dávky cisplatiny a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů s léčbou docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a současného zvýšení hladiny alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz bod 4.4 a 5.2).

U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než horní hranice normálních hodnot a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek horní hranice normálních hodnot nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud není to přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností léčených docetaxelem v kombinaci k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

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

Použití docetaxelu v pediatrické populaci v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku, vyjma méně diferencovaného nasofaryngeálního karcinomu II. a III. typu není opodstatněné.

Starší pacienti

Na základě analýzy farmakokinetiky u této skupiny pacientů nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s kapecitabinem se u pacientů ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky kapecitabinu na 75% (viz Souhrn údajů o přípravku).

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

Pacienti s těžkým poškozením jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních léčivých přípravků, pokud se podávají v kombinaci

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexametazon 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 tělesných tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje dexametazonem 8 mg perorálně 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.2).

Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. Medián největšího poklesu počtu neutrofilů je 7 dní 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 v dalších cyklech snížit dávku nebo použít příslušná symptomatická opatření (viz bod 4.2).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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, protrahované neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti léčení TCF mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie, případně neutropenické infekce vyskytly méně často než u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF. Primární profylaxe G-CSF se má zvážit u pacientů, kteří dostávají adjuvantní léčbu TAC pro karcinom prsu ke zmírnění rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie, nebo neutropenická infekce). Pacienty léčené TAC je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální reakce

U pacientů s neutropenií se doporučuje zvýšená opatrnost, a to zejména z důvodu rizika rozvoje gastrointestinálních komplikací. Ačkoliv se většina takových případů vyskytla během prvního nebo druhého cyklu léčby docetaxelem, enterokolitida se může rozvinout kdykoliv a může vést k úmrtí již od prvního dne svého nástupu. Pacienti musí být pečlivě sledováni pro záhyt časných projevů závažné gastrointestinální toxicity (viz body 4.2, 4.4 Hematologie 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 minut po zahájení infuze docetaxelu. Musí být proto k dispozici prostředky k léčbě hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími projevy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka/erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

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, po kterých bylo nutné přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.2).

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě výskytu známek a příznaků těchto nežádoucích účinků je nutné zvážit přerušování podávání docetaxelu.

Retence tekutin

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

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/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot, 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/m². 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 horní hranice normálních hodnot a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než horní hranice normálních hodnot se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než horní hranice normálních hodnot nelze již doporučit ani snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat. V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud to není přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností, léčených docetaxelem v kombinaci, k dispozici žádná data.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkým poškozením funkce ledvin léčených docetaxelem.

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

U pacientů 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 může být i smrtelné (viz bod 4.8).

Pokud jsou pacienti kandidáti léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by před léčbou podstoupit vyšetření srdce. Srdeční se mají dále sledovat během léčby (např. každé 3 měsíce), což pomůže určit nemocné, u kterých se může rozvinout srdeční dysfunkce. Pro podrobnosti odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla nahlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (někdy fatální) (viz bod 4.8). Doporučuje se podstoupit základní vyšetření srdce.

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).

Další primární malignity

Další primární malignity byly zaznamenány při podávání docetaxelu v kombinaci s protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami. Další primární malignity (včetně akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a non-Hodgkinova lymfomu) se mohou vyskytnout několik měsíců nebo let po léčbě docetaxelem. Pacienty je nutné z důvodu rizika vzniku dalších primárních malignit sledovat (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Po prvním nebo druhém cyklu léčby docetaxelem byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8). Pacienty s rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, s objemným tumorem, s rychlou progresí) je nutné pečlivě sledovat. Před zahájením léčby se doporučuje korekce dehydratace a léčba zvýšené hladiny kyseliny močové.

Ostatní

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

Další upozornění při adjuvantní léčbě rakoviny prsu

Komplikovaná neutropenie

Pokud se u pacientek projeví komplikovaná neutropenie (protrahovaná neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce), je nutno zvážit podání G-CSF a snížení 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

Během léčby a následného sledování musí být pacientky monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání.

Pacientky s postižením 4 a více mízních uzlin

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

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem podávaným 1x za 3 týdny 333 pacientů, z toho 209 pacientů bylo ve věku 65 let a více a 68 pacientů bylo starších 75 let. U pacientů léčených docetaxelem 1x za 3 týdny byl výskyt poškození nehtů o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Výskyt horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byl o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 75 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Ve studii s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE) bylo 296 pacientů z 545 pacientů léčených docetaxelem každé 3 týdny ve věku 65 let nebo starších a 48 pacientů ve věku 75 let nebo starších. V docetaxelové skupině hlásilo hypersenzitivní reakce, neutropenii, anemii, retenci tekutin, dyspnoe a změny nehtů více pacientů ve věku ≥ 65 let než pacientů ve věku nižším než 65 let. Žádný z těchto nárůstů frekvence nedosáhl 10% rozdíl oproti kontrolní skupině. U pacientů ve věku 75 let a starších byly ve srovnání s mladšími pacienty hlášeny s vyšší incidencí (minimálně o 10 %) neutropenie, anemie, průjem, dyspnoe a infekce horních cest dýchacích

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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 fluoruracilem, bylo 74 pacientů ve věku 65 let a starší a 4 pacienti byli ve věku 75 a starší. V porovnání s mladšími pacienty byl výskyt závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Výskyt nežádoucích účinků (všech stupňů) jako letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších, v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF je třeba pečlivě sledovat.

Pomocné látky

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,58 mg alkoholu (ethanolu) v 4 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávce odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Protože se tento léčivý přípravek podává obvykle pomalu po dobu 1 hodiny, mohou se účinky alkoholu snížit.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Hlášení případů u dospělých ukazují na nástup známek hepatotoxicity (zvýšení hladin jaterních enzymů) při kumulativní denní dávce 35-40 mg/kg.

U novorozenců způsobily dávky polysorbátu > 80 mg/kg/den těžkou (fatální) hepatotoxicitu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může ovlivnit účinky dalších léčivých přípravků.

Společné podávání s léčivými přípravky obsahujícím například propylenglykol nebo ethanol může vést k hromadění ethanolu a vyvolat nepříznivé účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nezralou metabolickou kapacitou.

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 erytromycin. Při léčbě pacientů těmito léčivy 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 podání se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin 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 podání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49%.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu byla sledována u pacientů 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 bílkoviny (více než z 95%). Ačkoliv možné interakce docetaxelu se současně podávanými léčivy nebyly *in vivo* formálně zkoumány, *in vitro* interakce s látkami s pevnou vazbou na bílkoviny, jako je erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a natrium-valproát) neovlivnily vazbu docetaxelu na bílkoviny. Podání dexametazonu neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidů nebyla jejich současným podáním ovlivněna. 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

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků embryotoxický i fetotoxický. Stejně jako jiná cytotoxická léčiva může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně indikováno.

Kojení

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

Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku a vedlejší účinky tohoto léčivého přípravku mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje a mělo by jim být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

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 pacientů léčených docetaxelem v monoterapii v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m²
- 258 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem
- 406 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou
- 92 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem
- 255 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem
- 332 pacientů léčených docetaxelem (TAX327) v kombinaci s prednisonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 1276 pacientů (744 ve studii TAX316 a 532 pacientů ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 300 pacientů s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů v II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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 fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednizolonem a ADT.

Byly popsány následující reakce, k jejichž hodnocení byla použita „Obecná kritéria toxicity Národního onkologického ústavu“ (NCI Common Toxicity Criteria) (3. Stupeň = G3, 3. – 4. stupeň = G3/4, 4. stupeň = G4), termíny COSTART a terminologie MedDRA. Frekvence jsou definovány

následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ 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 docetaxelu používaného v monoterapii 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 vyšší.

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

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

U kombinace s ADT a prednizonem nebo prednizolonem (studie STAMPEDE) byly za použití stupnice CTCAE zaznamenány nežádoucí účinky vyskytující se po 6 cyklech léčby docetaxelem a vykazující minimálně o 2 % vyšší incidenci v docetaxelové skupině oproti skupině kontrolní.

Při léčbě docetaxelem jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášené symptomy byly zčervenání, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, tlak na hrudníku, bolesti v zádech, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou/erytémem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj závažné periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až střední 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 syndromu těžkých rukou a nohou), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly hlášeny těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které výjimečně 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 a poruchy a reakce v místě aplikace

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 představuje případy jako je periferní otoky a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přibývání na váze. Periferní otoky se obvykle objevují nejprve na

dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem tělesné hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 spojené s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha 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 %); Dysgeusie (závažná: 0,07%)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční porucha
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorágie	
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 (závažné: 0,2 %); Bolesti břicha (závažné: 1 %); Gastrointestinální hemorágie (závažné: 0,3 %)	Esofagitida (závažné: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poškození nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažné: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažné: 6,5 %); Astenie (závažné: 11,2 %);		

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Bolest		
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<5 %); zvýšení alkalických fosfatáz (<4 %); G3/4 AST zvýšení (<3 %); ALT zvýšení (<2 %);	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² podávaný samostatně

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 % pacientů s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii. Projevy odezněly spontánně během 3 měsíců.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní 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 pacientů s premedikací, v porovnání s pacienty bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m²); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulka nežádoucích účinků u nemalobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 4: 54,2 %); Anémie (G3/4: 10,8 %) Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita (ne příliš závažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nepříliš závažné)
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	Alopecie;	Poškozené nehty (závažné)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
tkáně	Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	0,8 %
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 12,4 %); Retence tekutin (závažné: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 zvýšený bilirubin v krvi (<2 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)	Infekce spojené s G4 neutropenií (G3: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anémie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie G4: 0,8 %)	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie(G3: 0,4 %)	Periferní senzorická neuropatie(G3: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha Arytmie (ne příliš závažná)	Srdeční porucha
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; Poškození nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (ne příliš závažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a	Astenie	Reakce v místě vpichu	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
reakce v místě aplikace	(závažné: %) Retence tekutin (závažné: 1,2 %); Bolest		
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5 %); 3/4 zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (<1 %); G3/4ALT zvýšení (<1 %)

Tabulka nežádoucích účinků u nemalobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 6,9 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie G4: 0,5 %)	Febrilní neutropenie (G4: 0,2 %)	
Porucha 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 porucha
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %) Zvracení (G3/4: 3,8 %) Průjem (G3/4: 6,4 %) Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Poškození nehtů (závažné: 0,7 %, Kožní reakce (G3/4: 0,2%)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 9,9 %) Retence tekutin (závažné: 0,7 %); Teplota (G3/4: 1,2 %)	Reakce v místě vpichu	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5 %); $\frac{3}{4}$ zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (0,5 %);zvýšení alkalických fosfatáz (0,3 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Febrilní neutropenie včetně neutropenie spojené s horečkou a použitím antibiotik nebo neutropenická seps	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestézie, bolest hlavy, dysgeusie, hypoasténie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení, konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha
Cévní poruchy	Lymfoedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistáze, faryngolaringiolární bolest, nasofaryngita, dyspnoe, kašel, výtok z nosu	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, stomatitida, dyspepsie, bolesti břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, erythéma, vyrážka, poškození nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie, bolest v končetinách, bolest kostí, bolest v zádech	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, periferní edém, pyrexie, únava, zánět sliznice, onemocnění podobné chřipce, tlak na hrudi, třes	Letargie
Vyšetření	Přírůstek na váze	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Srdeční poruchy

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Hematologická toxicita byla u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem zvýšena 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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Orální kandidóza (G3/4: < 1%)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 63 %); Anémie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Zvýšená chuť k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: <1 %); Parestézie (G3/4: < 1 %)	Závratě ; Bolest hlavy (G3/4: 1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngální bolest G3/4: 2 %	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (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 (G 3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v horní části břicha Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hand-foot syndrom (G3/4: 24 %); Alopatie (G3/4: 6 %); Poškození nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erythematozní vyrážka (G3/4: <1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie /G3/4: 1 %)	Bolest v končetinách (G3/4: <1 %); Bolest v zádech (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		Přírůstek na váze (G3/4: 9 %); Zvýšený bilirubin v krvi

Tabulka nežádoucích účinků u metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie(G 3/4: 32 %); Anémie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %);

		Fibrilní neutropénie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %);	Periferní motorická neuropatie G3/4: 0%
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Srdeční levá ventrikulární funkce snížena (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistáze (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %) ; Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/faryngitida (G3/4: 0,9 %) ; Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie ; Poškození nehtů (ne příliš závažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie (G3/4: 0,3 %) Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (závažné: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaného v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (≥G3: 2 %) ^a Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3: 3 %) ^a Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3-4: 2 %) Flu-like příznaky (G3: 0 %) Astenie (G3: 0 %) Retence tekutin	Horečka (G3: 1 %) Orální kandidóza Hypokalcemie (G3: 0 %) Hypofosfatemie (G3-4: 1 %) Hypokalemie (G3: 0 %)

^a Ze studie GETUG AFU15

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu při adjuvantní léčbě přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (studie TAX316) a karcinomem prsu s negativními uzlinami (studie GEICAM9805) – seskupená data

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 % Neutropenická infekce G3/4: 2,76 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (3/4: 59,2 %); Trombocytopenie G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie /G3/4: 0,6%); Periferní senzorycká neuropatie (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopy (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %);

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
			Nespavost (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 %)	
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 %)	Bolesti břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající: < 3 %); Poškození kůže (G3/4: 0,5 %); Poškození nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorhoa (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		Přírůstek na váze (G3/4: 0 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků při adjuvantní terapii přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s pozitivními uzlinami (TAX316) a negativními uzlinami (GEICAM9805)

Poruchy nervového systému

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní senzorická neuropatie a přetrvávala do sledování doby po léčbě u 84 pacientek (11,3 %) ve skupině TAC a u 15 pacientek (2 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) přetrvávala periferní senzorická neuropatie u 10 pacientek (1,3 %) ve skupině TAC a u 2 pacientek (0,3 %) ve skupině I FAC.

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala periferní senzorická neuropatie, která začala v průběhu léčebného období do sledování doby po léčbě u 10 pacientek (1,9 %) ve skupině TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5

měsíců) byla pozorována přetrvávající periferní senzorická neuropatie u 3 pacientek (0,6 %) ve skupině TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ve skupině FAC.

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316, bylo u 26 pacientek (3,5%) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,8%) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání . Bylo hlášeno rovněž městnavé srdeční selhání u 18 z 1267 pacientek v období následného sledování. Ve studii u pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (TAC316) jedna pacientka v každé skupině zemřela 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. Na konci sledování doby po léčbě

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Ve studii TAX316 byla u 687 ze 744 pacientek (92,3 %) ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek (87,6 %) ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie. Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 8 let) byla alopecie nadále pozorována u 29 pacientek (3,9 %) ve skupině léčené TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ve skupině léčené FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytovala alopecie během léčebného období a přetrvávala až do sledování po léčbě 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. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) alopecie přetrvávala u 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,6 %) ze skupiny FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 202 ze 744 pacientek (27,2 %) ve skupině TAC a u 125 ze 736 pacientek (17,0 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) amenorhea přetrvávala u 121 ze 744 pacientek (16,3 %) ze skupiny TAC a u 86 pacientek (11,7 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci období sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl periferní edém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 119 ze 744 pacientek (16,0 %) ve skupině TAC a u 23 ze 736 pacientek (3,1 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) periferní edém přetrvával u 19 pacientek (2,6 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,5 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl lymfedém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 11 ze 744 pacientek (1,5 %) ve skupině TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) lymfedém přetrvával u 6 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,1 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se vyskytla astenie během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 236 ze 744 pacientek (31,7 %) ve skupině TAC a u 180 ze 736 pacientek (24,5 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) astenie přetrvávala u 29 pacientek (3,9 %) ze skupiny TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině léčené TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ve skupině

lěčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetržoval u žádné pacientky (0 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetržoval během doby sledování po léčbě u 5 pacientek (0,9 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě lymfedém přetržoval u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Astenie, která započala během léčebného období, přetržovala během sledování po léčbě u 12 pacientek (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě astenie přetržovala u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukemie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukémie u 43 ze 744 pacientek (0,4 %) ve skupině TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině FAC. Jedna pacientka z TAC skupiny (0,1 %) a jedna pacientka z FAC skupiny (0,1 %) zemřely na AML v době sledování po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let). Myelodysplastický syndrom byl hlášen u 2 ze 744 pacientek (0,3 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) 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. U žádné pacientky ani v jedné léčebné skupině nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom.

Neutropenické komplikace

V tabulce je uveden výskyt neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF poté, co se stala povinnou ve skupině TAC– studie GEICAM.

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 (%)	Bez primární G-CSF profylaxe (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)

Tabulka nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenické infekce; Infekce (3/4: 11,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G 3/4: 63,2 %); 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 smyslová neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závratě (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1 %)
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 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/dysfagie/odynofágie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7%); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu hlavy a krku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

- Indukční chemoterapie po radioterapii (TAX 323)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 (G 3/4: 76,3 %); Anémie (G3/4:9,2 %) Trombocytopenie G3/4: 5,2 %);	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (ne závažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového	Dysgeusie/parosmie;	Závratě	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
systému	Periferní smyslová neuropatie(G3/4: 0,6 %)		
Poruchy oka		Zvýšené slzení Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu	
Srdeční poruchy		Myokardiální ischemie (G3/4: 1,7 %)	
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 %); Bolesti břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědění vyrážka; Suchá kůže; Olupovaná 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		Přírůstek na váze	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoterapií (TAX 324)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %) Trombocytopénie G3/4: 4 %; Febrilní neutropenie		
Porucha imunitního systému			Hypersenzitivita

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 12 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní smyslová neuropatie(G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha 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 %) Průjem (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolesti břicha (G3/4:1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie G3/4:4,0%); Svědění vyrážka	Suchá kůže; 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	Úbytek na váze		Přírůstek na váze

Postmarketingové zkušenosti

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

V souvislosti s docetaxelem užívaným v kombinaci s další protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami, byl zaznamenán vznik dalších primárních malignit (frekvence není známa), včetně non-Hodgkinova lymfomu. V pivotních klinických studiích u karcinomu prsu při použití režimu TAC byly hlášeny akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (frekvence méně časté).

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 se selháním více orgánů.

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce (frekvence není známa) na docetaxel u pacientů, kteří již předtím prodělali hypersenzitivní reakce na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

Byly hlášeny velmi vzácné případy přechodných poruch zraku (jiskření, záblesky světla, skotom), které se typicky objevují během infúze léčivého přípravku a v souvislosti s reakcemi z precitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infúze 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 byly hlášeny ototoxicita, poruchy sluchu a/nebo ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (frekvence není známa), někdy s fatálními následky.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány někdy i fatální akutní syndromy respirační tísně, případy intersticiální pneumonie /pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonie.

Gastrointestinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány případy enterokolitidy, včetně kolitidy, ischemické kolitidy a neutropenické enterokolitidy s potenciálně fatálním koncem (frekvence není známa).

Vzácně byl zaznamenán výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, včetně enterokolitidy a gastrointestinální perforace. 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 tkáň

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme a závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

Poruchy ledvin a močových cest

Byla hlášena ledvinová nedostatečnost a selhání ledvin. U 20% případů nebyly žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin, jako je souběžné užívání nefrotoických léčivých přípravků či gastrointestinální poruchy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce.

V místě předchozí extravazace byla (frekvence není známa) pozorována „recall“ reakce (opakovaná kožní reakce v místě předchozí extravazace po podání docetaxelu na jiném místě).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Byly hlášeny případy nerovnováhy elektrolytů. Většinou v souvislosti s dehydratací, zvracením a pneumonií byly hlášeny případy hyponatremie. Hypokalémie, hypomagnezémie a hypokalcémie byly pozorovány obvykle ve spojení s gastrointestinálními poruchami a zejména s průjemem. Byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu, potenciálně fatální (s frekvencí není známo).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Při léčbě docetaxelem byla hlášena myositida (s frekvencí není známo).

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 málo zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce 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 neurotoxicita a mukozitida. Pacient by měl být léčen G-CSF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby by měla být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, kód ATC: 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 protofilamentů.

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 řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitrobuňkových 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 "multidrug" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití 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 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednohodinové infúzi 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, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednohodinové infúzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi - ciprofloxacin 500 mg p.o. dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu 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 pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo střední dobu sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS případu anebo bylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním cílem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním cílem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuální střední době 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, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly 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 pacientek 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 pacientek 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 pacientů	Počet pacientů	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
Celkem 1-3	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
4+	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
	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 delším beznádorovým 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 DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI 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. DOCETAXEL KABI byl podáván v 1-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
Vyhovuje 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 = 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.

DOCETAXEL KABI v monoterapii

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

U pacientek 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 byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U pacientek 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 předlčení antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m² jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům, $p < 0,01$) 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 %).

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m²) a docetaxel (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.
- Celkové procento odpovědi (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 %), průjmu (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 anemie (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 LVEF o > 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toxické úmrtí bylo pozorováno u jedné nemocné v rameni AT (městnavé srdeční selhání) a u 4 nemocných 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 porovnatelná a stabilní.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem byl sledován při léčbě nemocných s karcinomem prsu s overexpresí HER2, které neměly předchozí léčbu chemoterapií pro metastatické onemocnění. Bylo randomizováno 186 nemocných, které dostávaly docetaxel 100 mg/m² s trastuzumabem nebo bez něj; 60 % nemocných dostávalo předchozí adjuvantní léčbu zahrnující antracykliny. Docetaxel s trastuzumabem byly u nemocných účinné bez ohledu na to, zda měly či neměly předchozí adjuvantní léčbu antracykliny. Hlavní testovací metodou určující pozitivitu HER 2 v této klíčové 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 n = 94
Procento 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 = čas progresu; "ne" nestanoveno nebo dosud nedosaženo

³ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

⁴ Odhadovaná střední doba přežití

DOCETAXEL KABI v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m² v jednohodinové intravenózní infúzi každé 3 týdny) a kapecitabin (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 jednohodinové intravenózní infúzi 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 (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); $p = 0,0058$. 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 (docetaxel samotný).

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených pacientů byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m² než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Rovněž procento jednoletého přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %).

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m² 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 ($p < 0,01$).

Celkové procento odpovědi bylo 6,8 % u hodnotitelných pacientů a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s platinou u pacientů dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia 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) 75 mg/m² v jednohodinové infúzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 - 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednohodinové infúzi 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/m² aplikovaným po dobu 6 -10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m² v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední doba do progresu a procento odpovědi dvou ramen studie jsou dokumentovány v tabulce:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistická analýza
Celkové přežití (primární cíl): Střední doba přežití (měsíce)	11,3	10,1	Poměr rizika: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
jednoleté 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]
Celkové procento odpovědi (%)	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*: Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stádium onemocnění a oblast, kde probíhala léčba), založených na populaci hodnotitelných pacientů.

Sekundární cíle 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 hodnocení podporovaly výsledky primárního cíle.

Pro rameno docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s kombinací VCis prokázána ani ekvivalence, ani horší efektivita.

Karcinom prostaty

Metastatický kastrokazní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u pacientů s kastrokazním karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 60 % do následujících ramen:

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

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

U pacientů, 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. Výsledky efektivity docetaxelu versus kontrolní rameno jsou shrnuty v následující tabulce:

Cílová hodnota	Docetaxel každé 3 týdny	Docetaxel každý týden	Mitoxantron každé 3 týdny
Počet pacientů	335	334	337
Střední doba přežití (měsíce)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Poměr rizik	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Hodnota p ^T *	0,0094	0,3624	--
Počet pacientů	291	282	300
Procento PSA** odpovědi	45,4	47,9	31,7

95 % CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Hodnota p*	0,0005	< 0,0001	--
Počet pacientů	153	154	157
Procento snížení bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Hodnota p*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientů	141	134	137
Procento odpovědi nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Hodnota p*	0,1112	0,5853	--

^ 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 rameny pozorovány statisticky významné rozdíly.

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty studie STAMPEDE

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného současně se standardní léčbou (ADT) u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým nebo metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byly hodnoceny v randomizované multicentrické, multiramenné multistupňové studii (MAMS) s fází II/III bez přerušení (STAMPEDE – MRC PR08). Celkem 1776 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m², podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Pouze standardní léčba

Docetaxelová léčba byla podávána nepřetržitě spolu s prednizonem nebo prednizolonem 5 mg dvakrát denně.

Mezi 1776 randomizovanými pacienty mělo 1086 (61%) metastázy, 362 bylo randomizováno do skupiny s docetaxelem v kombinaci se standardní léčbou, 724 dostávalo pouze standardní léčbu.

U těchto pacientů s metastatickým karcinomem prostaty byl medián celkového přežití významně delší ve skupině léčené docetaxelem než ve skupině s pouze standardní léčbou, s mediánem celkového přežití o 19 měsíců delším při přidání docetaxelu ke standardní léčbě (HR = 0,76: 95 % CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a standardní léčbou při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE)

Cílový parametr	Docetaxel + standardní léčba	Pouze standardní léčba
Počet pacientů s metastatickým karcinomem prostaty	362	724
Medián celkového přežití (měsíce) 95 % CI	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Medián přežití bez selhání ^b (měsíce) 95 % CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

^a p-hodnota počítaná z testu poměru pravděpodobnosti a upravená pro všechny faktory stratifikace (s výjimkou center a plánované hormonální terapie) a stratifikovaná zkušebními obdobími

^b Přežití bez selhání: doba od první randomizace do prvního výskytu minimálně jednoho z následujících: biochemická porucha (definovaná jako o 50% vyšší nárůst PSA než jsou nejnižší hodnoty ve 24-týdnu a vyšší než 4 ng/ml a potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

Studie CHAARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHAARTED). Celkem 790 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu a ADT při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (CHAARTED)

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce) 95 % CI	57,6 49,1-72,8	44,0 34,4-49,1
Upravený poměr rizik 95% CI p-hodnota ^a	0,61 (0,47-0,80) 0,0003	-- -- --

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Medián přežití bez známek progresu (měsíce)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravený poměr rizik	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P<0,0001	--
PSA odpověď*** po 6 měsících – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpověď*** po 12 měsících – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do kastračně rezistentního karcinomu prostaty ^b (měsíce)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do klinické progresu ^c (měsíce)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--

^a Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

* p-hodnota k popisnému účelu.

** PSA odpověď: Odpověď prostatického specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená po dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

^b Doba do kastračně rezistentního karcinomu prostaty = doba od randomizace do PSA progresu nebo klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz, progresu dle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST) nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího), podle toho, co nastane dříve.

^c Doba do klinické progresu = doba od randomizace do klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz; progresu podle kritérií RECIST nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího).

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předléceni chemoterapií pro metastatické 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 fluoruracilem (F) (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby 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 endpointem. 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 úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

Cílová hodnota	TCF n = 221	CF n = 224
----------------	----------------	---------------

Medián TTP (měsíce) (95 % CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95 % CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-hodnota	0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Podíl rizika (95 % CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-hodnota	0,0201	
Poměr celkové 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 a při follow-upu s mediánem doby 41,6 měsíců, dále neprokázala žádný statisticky 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 follow-upu.

Celková kvalita života (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) 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce v dvojdímenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, byli ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (>25 % redukce velikosti dvojdímenzionálně 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 obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresu (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větví, $p = 0,0042$ (medián OS: 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)

Cílová hodnota	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) *p-hodnota	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Nejlepší celková odpověď na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Nejlepší celková odpověď po léčbě ve studii [chemoterapie +/- radioterapie] (%) (95% CI) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	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) **p-hodnota	0,72 (0,52-0,99) 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 pacientů, 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 rakovinu hlavy a krku s podskupinami, navržená, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav potřebné diety, dopadly jednoznačně ve prospěch TPF v porovnání s PF.

Medián času do prvního zhoršení WHO výkonnostního stavu byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi. 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO

výkonnostním stavem 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) 75 mg/m² 1. den v intravenózní infúzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infúze, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m² v 30-minutové až tříhodinové infúzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogredovali, 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) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infúze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena 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 krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl 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 smrti 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 cíl, doba do progresu (PFS), prokázal 29 % redukcí rizika progresu nebo smrti a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto 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 SCCHN (intent-to-treat analýza)

Cílová hodnota	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medián celkového přežití (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) *p-hodnota	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) **p-hodnota	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Nejllepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejllepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 hovoří ve prospěch docetaxel + cisplatina + fluoruracil

*nepřízpusobený log-rank test

**nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání
***Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání
NA-neuvádí se.

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 tříkompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75–100 mg/m²), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednodutinovou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu plazmatické hladiny 3,7 µg/ml spolu s odpovídající plochou pod křivkou (AUC) 4,6 hod·µg/ml. Střední hodnoty celotělové clearance byly 21 l/hod/m² a distribuční objem v ustáleném stavu 113 l. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % 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 zhruba 6 %, stolicí asi 75 % podané radioaktivity. Kolem 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 skupiny pacientů

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.

Poškození jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro lehké nebo středně těžké poškození jaterních funkcí (hodnoty ALT, AST > 1,5násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy > 2,5násobek 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 cyklofosfamidu 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 plocha pod křivkou - 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 cisplatinu podané krátce po docetaxelu byl obdobný jako clearance při podání samotné cisplatinu.

Cisplatina a fluoruracil

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

Prednison a dexametazon

Vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu aplikovaného se standardní premedikací dexametazonem 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 genotoxický aneugenním mechanismem 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 plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Bezvodý ethanol

Kyselina citronová (k úpravě pH)

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

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji spotřebovat okamžitě po otevření. Pokud není spotřebována okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok by měl být použit okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku dle návodu je docetaxel infuzní roztok stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Měl by být použit do 6 hodin (včetně jedné hodiny IV aplikace infuze).

Kromě toho, byla prokázána fyzikální a chemická stabilita infuzního roztoku v non-PVC vacích, připraveného dle doporučení a to až po dobu 48 hodin při skladované teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Podmínky uchovávání naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6 ml čirá, bezbarvá skleněná (Typ I) injekční lahvička uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a modrým hliníkovým flip-off uzávěrem a obsahující 4 ml koncentrátu.

Každé balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DOCETAXEL KABI je cytostatikum a, stejně jako v případě jiných toxických látek, by s ním měl zacházet pouze personál vyškolený v zacházení s těmito roztoky. Doporučuje se používání rukavic.

Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku s pokožkou, umyjte okamžitě a důkladně mýdlem a vodou postižené místo. Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku se sliznicí, opláchněte ji okamžitě a důkladně vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do standardního roztoku.

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji použít okamžitě po otevření.

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, nechte požadovaný počet krabiček koncentrátu pro infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI před použitím stát 5 minut při teplotě do 25 °C. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Pomocí kalibrované stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

Požadovaný objem přípravku DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je třeba jednorázově (jedním vpichem) vstříknout do 250 ml infuzního vaku nebo lahve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně řádným třepáním.

Infuzní vak je při teplotě do 25°C třeba použít do 6 hodin, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako všechny parenterální léčivé přípravky, infuzní roztok by měl být před použitím pečlivě zkontrolován a roztoky obsahující sraženinu či usazeninu by měly být odborně znehodnoceny.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů roztok nesmí být použit a musí být odborně znehodnocen.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/770/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.05.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23.02.2017

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>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 6 ml koncentrátu obsahuje 120 mg docetaxelu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 3 ml bezvodého ethanolu (2,37 g).

Jeden ml obsahuje 520 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Popis přípravku: koncentrát je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rakovina prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů s:

- 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).

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prsu, u něhož je prokázána nadměrná exprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty,

DOCETAXEL KABI v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednisonem nebo prednisolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

Adenokarcinom žaludku

DOCETAXEL KABI v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

DOCETAXEL KABI je v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem indikován k indukční léčbě pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým dlaždíobuněčným karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu žaludku a hlavy a krku je možno užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před podáním docetaxelu (viz bod 4.4).

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

U metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty je bez ohledu na současné užívání prednisonu nebo prednisolonu doporučenou premedikací perorální dexametazon 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

Docetaxel se podává v hodinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaného v hodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidů 500 mg/m² 1x za 3 týdny, celkem 6 cyklů (režim TAC) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K

lčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii. Při lčbě 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 1x za 3 týdny, trastuzumab se podává 1x týdně. V klíčové studii byla úvodní 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 snášena. Dávka a podání trastuzumabu - viz Souhrn údajů o přípravku 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 odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku kapecitabin.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro pacienty léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m², po němž bezprostředně následuje podání cisplatiny v dávce 75 mg/m² po dobu 30 - 60 minut. K lčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinom prostaty

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

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

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě hodinové infuze, po níž následuje podání cisplatiny v dávce 75 mg/m² ve formě 1 - 3 hodiny trvající infuze (obě pouze 1. den). Dále pak fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatiny. Lčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatiny premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity, se má profylakticky použít G-CSF (viz také Úprava dávky v průběhu lčby).

Karcinom hlavy a krku.

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

- Indukční chemoterapie, následovaná radioterapií (TAX 323).
Pro indukční lčbu inoperabilního lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku (SCCHN) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² v hodinové infuze, po níž následuje více než hodinu trvající infuze cisplatiny v dávce 75 mg/m² první den lčby a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 750 mg/m² za den po dobu pěti dní. Tento režim se podává každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)
Pro indukční lčbu pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN), (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² jako hodinová intravenózní infuze 1. den, po níž následuje 30-minutová až 3 hodinová infuze cisplatiny v dávce 100 mg/m² a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 1000 mg/m²/den, 1. až 4. den.

Tento režim se podává každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii by pacienti měli dostávat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinu a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů ≥ 1500 buněk/mm³. U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii během léčby docetaxelem, se dávkování docetaxelu sníží ze 100 mg/m² na 75 mg/m² nebo ze 75 mg/m² na 60 mg/m². Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m² se u pacienta objeví stejné reakce, léčba se má ukončit.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF se má posoudit u pacientů léčených pro karcinom prsu adjuvantní terapií docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Pacientům s febrilní neutropenií, případně neutropenickými infekcemi je nutné ve všech dalších cyklech snížit dávku docetaxelu na 60 mg/m² (viz body 4.4 a 4.8). Pacientům se stomatitidou 3. nebo 4. stupně se dávka docetaxelu sníží na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

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

V kombinaci s kapecitabinem

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

Pro úpravy dávky trastuzumabu se odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, protrahované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, sníží se dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i poté k epizodám komplikované neutropenie, sníží se dávka docetaxelu z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie 4. stupně se sníží dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nesmějí být léčeni následujícími 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-fluorouracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávkování
Průjem 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: snížit poté dávku docetaxelu o 20 %.
Průjem 4. stupně	První epizoda: snížit dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: vysadit léčbu

Stomatitida či mukositida 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech. Třetí epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitida či mukositida 4. stupně	První epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech. Druhá epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.

Pro úpravy dávky cisplatiny a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů s léčbou docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a současného zvýšení hladiny alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz bod 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než horní hranice normálních hodnot a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek horní hranice normálních hodnot nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud není to přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností léčených docetaxelem v kombinaci k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

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

Použití docetaxelu v pediatrické populaci v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku, vyjma méně diferencovaného nasofaryngeálního karcinomu II. a III. typu není opodstatněné.

Starší pacienti

Na základě analýzy farmakokinetiky u této skupiny pacientů nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s kapecitabinem se u pacientů ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky kapecitabinu na 75% (viz Souhrn údajů o přípravku)

Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

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 těžkým poškozením jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních léčivých přípravků, pokud se podávají v kombinaci

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexametazon 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 tělesných tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje dexametazonem 8 mg perorálně 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.2).

Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. Medián největšího poklesu počtu neutrofilů je 7 dní 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 v dalších cyklech snížit dávku nebo použít příslušná symptomatická opatření (viz bod 4.2).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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, protrahované neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti léčení TCF mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie, případně neutropenické infekce vyskytly méně často než u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF. Primární profylaxe G-CSF se má zvážit u pacientů, kteří dostávají adjuvantní léčbu TAC pro karcinom prsu ke zmírnění rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie, nebo neutropenická infekce). Pacienty léčené TAC je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální reakce

U pacientů s neutropenií se doporučuje zvýšená opatrnost, a to zejména z důvodu rizika rozvoje gastrointestinálních komplikací. Ačkoliv se většina takových případů vyskytla během prvního nebo druhého cyklu léčby docetaxelem, enterokolitida se může rozvinout kdykoliv a může vést k úmrtí již od prvního dne svého nástupu. Pacienti musí být pečlivě sledováni pro záchyt časných projevů závažné gastrointestinální toxicity (viz body 4.2, 4.4 Hematologie 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 minut po zahájení infuze docetaxelu. Musí proto být k dispozici prostředky pro léčbu hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími projevy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka/erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

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, po kterých bylo nutné přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.2).

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě výskytu známek a příznaků těchto nežádoucích účinků je nutné zvážit přerušení podávání docetaxelu.

Retence tekutin

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

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/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot, 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/m². 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 horní hranice normálních hodnot a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než horní hranice normálních hodnot se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než horní hranice normálních hodnot nelze již doporučit ani snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud to není přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností, léčených docetaxelem v kombinaci, k dispozici žádná data.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkým poškozením funkce ledvin léčených docetaxelem.

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

U pacientů 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 může být i smrtelné (viz bod 4.8).

Pokud jsou pacienti kandidáti léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by před léčbou podstoupit vyšetření srdce. Srdeční se mají dále sledovat během léčby (např. každé 3 měsíce), což pomůže určit nemocné, u kterých se může rozvinout srdeční dysfunkce. Pro podrobnosti odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla nahlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (někdy fatální) (viz bod 4.8). Doporučuje se podstoupit základní vyšetření srdce.

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).

Další primární malignity

Další primární malignity byly zaznamenány při podávání docetaxelu v kombinaci s protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami. Další primární malignity (včetně akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a non-Hodgkinova lymfomu) se mohou vyskytnout několik měsíců nebo let po léčbě docetaxelem. Pacienty je nutné z důvodu rizika vzniku dalších primárních malignit sledovat (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Po prvním nebo druhém cyklu léčby docetaxelem byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8). Pacienty s rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, s objemným tumorem, s rychlou progresí) je nutné pečlivě sledovat. Před zahájením léčby se doporučuje korekce dehydratace a léčba zvýšené hladiny kyseliny močové.

Ostatní

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

Další upozornění při adjuvantní léčbě rakoviny prsu

Komplikovaná neutropenie

Pokud se u pacientek projeví komplikovaná neutropenie (protrahovaná neutropenie, febrilní neutropenie nebo infekce), je nutno zvážit podání G-CSF a snížení 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

Během léčby a následného sledování musí být pacientky monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání.

Pacientky s postižením 4 a více mízních uzlin

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

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem podávaným 1x za 3 týdny 333 pacientů, z toho 209 pacientů bylo ve věku 65 let a více a 68 pacientů bylo starších 75 let. U pacientů léčených docetaxelem 1x za 3 týdny byl výskyt poškození nehtů o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Výskyt horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byl o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 75 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Ve studii s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE) bylo 296 pacientů z 545 pacientů léčených docetaxelem každé 3 týdny ve věku 65 let nebo starších a 48 pacientů ve věku 75 let nebo starších. V docetaxelové skupině hlásilo hypersenzitivní reakce, neutropenii, anemii, retenci tekutin, dyspnoe a změny nehtů více pacientů ve věku ≥ 65 let než pacientů ve věku nižším než 65 let. Žádný z těchto nárůstů frekvence nedosáhl 10 % rozdíl oproti kontrolní skupině. U pacientů ve věku 75 let a starších byly ve srovnání s mladšími pacienty hlášeny s vyšší incidencí (minimálně o 10 %) neutropenie, anémie, průjem, dyspnoe a infekce horních cest dýchacích.

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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 fluoruracilem, bylo 74 pacientů ve věku 65 let a starší a 4 pacienti byli ve věku 75 a starší. V porovnání s mladšími pacienty byl výskyt závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Výskyt nežádoucích účinků (všech stupňů) jako letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších, v porovnání s mladšími pacienty.

Starší pacienty léčené TCF je třeba pečlivě sledovat.

Pomocné látky

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,37 mg alkoholu (ethanolu) v 6 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávce odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Protože se tento léčivý přípravek podává obvykle pomalu po dobu 1 hodiny, mohou se účinky alkoholu snížit.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Hlášení případů u dospělých ukazují na nástup známek hepatotoxicity (zvýšení hladin jaterních enzymů) při kumulativní denní dávce 35-40 mg/kg.

U novorozenců způsobily dávky polysorbátu > 80 mg/kg/den těžkou (fatální) hepatotoxicitu.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může ovlivnit účinky dalších léčivých přípravků.

Společné podávání s léčivými přípravky obsahujícím například propylenglykol nebo ethanol může vést k hromadění ethanolu a vyvolat nepříznivé účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nezralou metabolickou kapacitou.

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 erytromycin. Při léčbě pacientů těmito léčivými 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, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin 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 podání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49%.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu byla sledována u pacientů 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 bílkoviny (více než z 95%). Ačkoliv možné interakce docetaxelu se současně podávanými léčivými nebyly *in vivo* formálně zkoumány, *in vitro* interakce s látkami s pevnou vazbou na bílkoviny, jako je erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a natrium-valproát) neovlivnily vazbu docetaxelu na bílkoviny. Podání dexametazonu neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidů nebyla jejich současným podáním ovlivněna. 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

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků embryotoxický i fetotoxický. Stejně jako jiná cytotoxická léčiva může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně indikováno.

Kojení

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

Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku a vedlejší účinky tohoto léčivého přípravku mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje a pacientům by mělo být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

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 pacientů léčených docetaxelem v monoterapii v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m²
- 258 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem
- 406 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou
- 92 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem
- 255 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem
- 332 pacientů léčených docetaxelem (TAX327) v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 1276 pacientů (744 ve studii TAX316 a 532 pacientů ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 300 pacientů s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů v II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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 fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a ADT.

Byly popsány následující reakce, k jejichž hodnocení byla použita „Obecná kritéria toxicity Národního onkologického ústavu“ (NCI Common Toxicity Criteria) (3. Stupeň = G3, 3. – 4. Stupeň = G3/4, 4. stupeň = G4), termíny COSTART a terminologie MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ 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 docetaxelu používaného v monoterapii 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/ mm^3) 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 vyšší.

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

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

U kombinace s ADT a prednizonem nebo prednizolonem (studie STAMPEDE) byly za použití stupnice CTCAE zaznamenány nežádoucí účinky vyskytující se po 6 cyklech léčby docetaxelem a vykazující minimálně o 2 % vyšší incidenci v docetaxelové skupině oproti skupině kontrolní.

Při léčbě docetaxelem jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášené symptomy byly zčervenání, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, tlak na hrudníku, bolesti v zádech, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou/erytémem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj závažné periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až střední 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 syndromu těžkých rukou a nohou), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly hlášeny těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které výjimečně 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 a poruchy a reakce v místě aplikace

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 představuje případy jako je periferní otoky a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přibývání na váze. Periferní otoky se obvykle objevují nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem tělesné hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 spojené s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %); Dysgeusie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční porucha
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorágie	
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 (závažné: 0,2 %); Bolesti břicha (závažné: 1 %); Gastrointestinální hemorágie (závažné: 0,3 %)	Esofagitida (závažné: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Kožní reakce (G3/4: 5,9%); Poškození nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažné: 6,5 %); Astenie (závažné: 11,2 %); Bolest		
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (< 5	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		); zvýšení alkalických fosfatáz (<4 %); G3/4 AST zvýšení (<3 %); ALT zvýšení (<2 %);	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² podávaný samostatně

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% pacientů s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii. Projevy odezněly spontánně během 3 měsíců.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní 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 pacientů s premedikací, v porovnání s pacienty bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m²); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulka nežádoucích účinků u malobuněčného karcinomu plic pro DOCERAXEL KABI 75 mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 4: 54,2 %); Anémie (G3/4: 10,8 %) Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita (ne příliš závažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nepříliš závažné)
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 tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poškozené nehty (závažné: 0,8%)
Poruchy svalové a		Myalgie

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 12,4 %); Retence tekutin (závažné: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4zvýšený bilirubin v krvi (<2 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)	Infekce spojené s G4 neutropenií (G3: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anémie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha Arytmie (ne příliš závažná)	Srdeční porucha
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; Poškození nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (ne příliš závažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: %) Retence tekutin (závažné: 1,2 %);	Reakce v místě vpichu	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Bolest		
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5 %); ¾ zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (<1 %); G3/4ALT zvýšení (<1 %)

Tabulka nežádoucích účinků u malobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 6,9 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie G4: 0,5 %)	Febrilní neutropenie (G4: 0,2 %)	
Porucha 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 porucha
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %) Zvracení (G3/4: 3,8 %) Průjem (G3/4: 6,4 %) Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Poškození nehtů (závažné: 0,7 %, Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 9,9 %) Retence tekutin (závažné: 0,7%); Teplota (G3/4: 1,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5	G3/4 AST zvýšení (0,5 %); zvýšení

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		); $\frac{3}{4}$ zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	alkalických fosfatáz (0,3 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Febrilní neutropenie včetně neutropenie spojené s horečkou a použitím antibiotik nebo neutropenická sepe	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestézie, bolest hlavy, dysgeusie, hypoasténie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení, konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha
Cévní poruchy	Lymfoedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistáze, faryngolaringiolární bolest, nasofaryngita, dyspnoe, kašel, výtok z nosu	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, stomatitida, dyspepsie, bolesti břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, erythéma, vyrážka, poškození nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie, bolest v končetinách, bolest kostí, bolest v zádech	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, periferní edém, pyrexie, únava, zánět sliznice, onemocnění podobné chřipce, tlak na hrudi, třes	Letargie
Vyšetření	Přírůstek na váze	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Hematologická toxicita byla u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem vyšší ve srovnání s docetaxelem v monoterapii (neutropenie stupně 3/4 32% oproti 22% - dle kritérií NCICCTC). 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% 4. stupně, vezmelise v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Výskyt febrilní neutropenie či neutropenické sepe byl rovněž vyšší u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23% oproti 17% u pacientů léčených docetaxelem v monoterapii).

Srdeční poruchy

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

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Orální kandidóza (G3/4: <1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 63 %); Anémie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Zvýšená chuť k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: <1 %); Parestézie (G3/4: < 1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: 1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngální bolest G3/4: 2 %	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (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 (G 3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v horní části břicha Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hand-foot syndrom (G3/4: 24 %); Alopatie (G3/4: 6 %); Poškození nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erythematozní vyrážka (G3/4: <1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie /G3/4: 1 %)	Bolest v končetinách (G3/4: <1 %); Bolest v zádech (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		Přírůstek na váze (G3/4: 9 %); Zvýšený bilirubin v krvi

Tabulka nežádoucích účinků u metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Anémie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %);

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
		Fibrilní neutropénie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %);	Periferní motorická neuropatie G3/4: 0 %
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Srdeční levá ventrikulární funkce snižena (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistáze (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie; Poškození nehtů (ne příliš závažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie (G3/4: 0,3 %) Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (závažné: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI podávaného v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (≥G3: 2 %) ^a Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3: 3 %) ^a Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3-4: 2 %) Flu-like příznaky (G3: 0 %) Astenie (G3: 0 %) Retence tekutin	Horečka (G3: 1 %) Orální kandidóza Hypokalcemie (G3: 0 %) Hypofosfatemie (G3-4: 1 %) Hypokalemie (G3: 0 %)

^a Ze studie GETUG AFU15

Tabulka nežádoucích účinků pro adjuvantní terapii karcinomu prsu přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (studie TAX316) a karcinomem prsu s negativními uzlinami (studie GEICAM9805) – seskupená data

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4:2,4 % Neutropenická infekce G3/4:2,76 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4:3 %); Neutropenie (3/4:59,2 %); Trombocytopenie G3/4:1,6 %; Febrilní neutropenie (G3/4:NA)		
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4:0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4:1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie /G3/4:0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4:<0,1)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopy (G3/4: 0 %); Neurotoxicita

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
			(G3/4: 0 %); Nespavost (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 %)	
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 %)	Bolesti břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající: < 3 %); Poškození kůže (G3/4: 0,5 %); Poškození nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorhoa (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		Přírůstek na váze (G3/4: 0 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků pro adjuvantní terapii karcinomu prsu přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s pozitivními uzlinami (TAX316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní senzorická neuropatie a přetrvávala do sledování doby po léčbě u 84 pacientek (11,3 %) ve skupině TAC a u 15 pacientek (2 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) přetrvávala periferní senzorická neuropatie u 10 pacientek (1,3 %) ve skupině TAC a u 2 pacientek (0,3 %) ve skupině FAC.

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala periferní senzorická neuropatie, která začala v průběhu léčebného období do sledování doby po léčbě u 10 pacientek (1,9 %) ve skupině TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a

5 měsíců) byla pozorována přetrvávající periferní senzorická neuropatie u 3 patientek (0,6 %) ve skupině TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ve skupině FAC.

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316, bylo u 26 patientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 patientek (2,8 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. Bylo hlášeno rovněž městnavé srdeční selhání u 18 z 1267 patientek v období následného sledování. Ve studii u patientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (TAC316) jedna pacientka v každé skupině zemřela na srdeční selhání.

Ve studii GEICAM 9805 se u 3 patientek (0,6 %) ze skupiny TAC a 3 patientek (0,6 %) ze skupiny FAC rozvinulo městnavé srdeční selhání během sledování po léčbě. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování 10 let a 5 měsíců) neměla ve skupině TAC ani jedna pacientka CHF a jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie. Ve skupině FAC přetrvávalo CHF u 1 pacientky (0,2 %).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 687 ze 744 patientek (92,3 %) ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 patientek (87,6 %) ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie. Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 8 let) se alopecie nadále vyskytovala u 29 patientek (3,9 %) ve skupině léčené TAC a u 16 patientek (2,2 %) ve skupině léčené FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla alopecie během léčebného období a přetrvávala až do sledování po léčbě u 49 patientek (9,2 %) ve skupině TAC a u 35 patientek (6,7 %) ve skupině FAC. Alopecie spojená se studovanou léčivou látkou se objevila či zhoršila během sledování po léčbě u 42 patientek (7,9 %) ze skupiny TAC a u 30 patientek (5,8 %) ze skupiny FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) alopecie přetrvávala u 3 patientek (0,6 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,6 %) ze skupiny FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 202 ze 744 patientek (27,2 %) ve skupině TAC a u 125 ze 736 patientek (17,0 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) amenorhea přetrvávala u 121 ze 744 patientek (16,3 %) ze skupiny TAC a u 86 patientek (11,7 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 patientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 patientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci období sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorhea přetrvávala u 7 patientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 patientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl periferní edém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 119 ze 744 patientek (16,0 %) ve skupině léčené TAC a u 23 ze 736 patientek (3,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) periferní edém přetrvával u 19 patientek (2,6 %) ze skupiny TAC a u 4 patientek (0,5 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl lymfedém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 11 ze 744 patientek (1,5 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 patientek (0,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) lymfedém přetrvával u 6 patientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,1 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se vyskytla astenie během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 236 ze 744 patientek (31,7 %) ve skupině léčené TAC a u 180 ze 736 patientek (24,5 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) astenie přetrvávala u 29 patientek (3,9 %) ze skupiny TAC a u 16 patientek (2,2 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině léčené TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetrvával u žádné pacientky (0 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetrvával během doby sledování po léčbě u 5 pacientek (0,9 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Astenie, která započala během léčebného období, přetrvávala během sledování po léčbě u 12 pacientek (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě astenie přetrvávala u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukemie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukémie u 43 ze 744 pacientek (0,4 %) ve skupině TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině FAC. Jedna pacientka z TAC skupiny (0,1 %) a jedna pacientka z FAC skupiny (0,1 %) zemřely na AML v době sledování po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let). Myelodysplastický syndrom byl hlášen u 2 ze 744 pacientek (0,3 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) 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. U žádné pacientky ani v jedné léčebné skupině nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom.

Neutropenické komplikace

V tabulce je uveden výskyt neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF poté, co se stala povinnou ve skupině TAC–studie GEICAM.

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 (%)	Bez primární G-CSF profylaxe (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)

Tabulka nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenické infekce; Infekce (G3/4: 11,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G 3/4: 63,2 %); 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 smyslová neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závratě (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie G3/4:1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1 %)
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 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků u adenokarcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu hlavy a krku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

- Indukční chemoterapie po radioterapii (TAX 323)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 9,2 %) Trombocytopenie G3/4: 5,2 %;	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (ne závažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/parosmie; Periferní smyslová	Závratě	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	neuropatie(G3/4: 0,6 %)		
Poruchy oka		Zvýšené slzení Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu	
Srdeční poruchy		Myokardiální ischemie (G3/4:1,7 %)	
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4:0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea(G3/4: 06 %); Stomatitida(G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa ; Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6 %); Bolesti břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupovaná kůže (G3/4: 06 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 3,4 %); Pyrexe (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek na váze	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoterapií (TAX 324)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %) Trombocytopenie G3/4: 4 %); Febrilní neutropenie		

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Porucha imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha 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 %) Průjem (G3/4: 6,8 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědění vyrážka	Suchá kůže; 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	Úbytek na váze		Přírůstek na váze

Postmarketingové zkušenosti:

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

V souvislosti s docetaxelem užívaným v kombinaci s další protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami, byl zaznamenán vznik dalších primárních malignit (frekvence není známa), včetně non-Hodgkinova lymfomu. V pivotních klinických studiích u karcinomu prsu při použití režimu TAC byly hlášeny akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (frekvence méně časté).

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 se selháním více orgánů.

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce (frekvence není známa) na docetaxel u pacientů, kteří již předtím prodělali hypersenzitivní reakce na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

Byly hlášeny velmi vzácné případy přechodných poruch zraku (jiskření, záblesky světla, skotom), které se typicky objevují během infúze léčivého přípravku a v souvislosti s reakcemi z přecitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infúze 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 byly hlášeny ototoxicita, poruchy sluchu a/nebo ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (frekvence není známa), někdy s fatálními následky.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány někdy i fatální akutní syndromy respirační tísně, případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonie.

Gastrointestinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány případy enterokolitidy, včetně kolitidy, ischemické kolitidy a neutropenické enterokolitidy s potenciálně fatálním koncem (frekvence není známa). Vzácně byl zaznamenán výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, včetně enterokolitidy a gastrointestinální perforace. 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 tkáň

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematoses, bulózní erupce jako erythema multiforme a závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

Poruchy ledvin a močových cest

Byla hlášena ledvinová nedostatečnost a selhání ledvin. U 20 % případů nebyly žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin, jako je souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků či gastrointestinální poruchy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce.

V místě předchozí extravazace (frekvence není známa) byla pozorována „recall“ reakce (opakování kožní reakce v místě předchozí extravazace po podání docetaxelu na jiném místě).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Byly hlášeny případy nerovnováhy elektrolytů. Většinou v souvislosti s dehydratací, zvracením a pneumonií byly hlášeny případy hyponatremie. Hypokalémie, hypomagnezémie a hypokalcémie byly pozorovány obvykle ve spojení s gastrointestinálními poruchami a zejména s průjmem.

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 málo zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce 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 neurotoxicita a mukozitida. Pacient by měl být léčen G-SCF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby by měla být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, kód ATC: L01CD02.

Mechanismus účinku

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

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 řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitro-buněčných 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 "multidrug" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití 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 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednohodinové infúzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 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, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednohodinové infúzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi - ciprofloxacin 500 mg p.o. dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu 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 pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo střední dobu sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS případu anebo bylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním cílem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním cílem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuální střední době 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, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly 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 pacientek 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 pacientek 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 pacientů	Počet pacientů	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
Celkem 1-3	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
4+	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
	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 delším beznádorovým 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 DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 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. DOCETAXEL KABI byl podáván v 1-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 bylo 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	
Podskupiny	(n=539)	(n=521)	(TAC/FAC) (95% CI)	hodnota p
Vyhovuje 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 = 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.

DOCETAXEL KABI v monoterapii

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

U pacientek 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 byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U pacientek 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 předléceni antracyklíny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m² jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům, $p < 0,01$) 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 %).

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m²) a docetaxel (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.
- Celkové procento odpovědí (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 %), průjmu (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 anemie (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 LVEF o > 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toxické úmrtí bylo pozorováno u jedné nemocné v rameni AT (městnavé srdeční selhání) a u 4 nemocných 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 porovnatelná a stabilní.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem byl sledován při léčbě nemocných s karcinomem prsu s overexpresí HER2, které neměly předchozí léčbu chemoterapií pro metastatické onemocnění. Bylo randomizováno 186 nemocných, které dostávaly docetaxel 100 mg/m² s trastuzumabem nebo bez něj; 60 % nemocných dostávalo předchozí adjuvantní léčbu zahrnující antracykliny. Docetaxel s trastuzumabem byly u nemocných účinné bez ohledu na to, zda měly či neměly předchozí adjuvantní léčbu antracykliny. Hlavní testovací metodou určující pozitivitu HER 2 v této klíčové 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	Docetaxel
----------	---	-----------

	n = 92	n = 94
Procento 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 = čas progresu; "ne" nestanoveno nebo dosud nedosaženo

⁵ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

⁶ Odhadovaná střední doba přežití

DOCETAXEL KABI v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m² v jednod hodinové intravenózní infúzi každé 3 týdny) a kapecitabin (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 jednod hodinové intravenózní infúzi 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 (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); $p = 0,0058$. 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 (docetaxel samotný).

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených pacientů byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m² než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Rovněž procento jednoletého přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %). U pacientů léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m² 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 ($p < 0,01$). Celkové procento odpovědi bylo 6,8 % u hodnotitelných pacientů a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týden.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s platinou u pacientů dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednod hodinové infúzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 - 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednod hodinové infúzi 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/m² aplikovaným po dobu 6 -10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinu 100 mg/m² v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední doba do progresu a procento odpovědi dvou ramen studie jsou dokumentovány v tabulce:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistická analýza
Celkové přežití (primární cíl): Střední doba přežití (měsíce)	11,3	10,1	Poměr rizika: 1,122 [97,2 % CI: 0,937; 1,342]*
jednoleté 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]
Celkové procento odpovědi (%):	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*: Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stádium onemocnění a oblast, kde probíhala léčba), založených na populaci hodnotitelných pacientů.

Sekundární cíle 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 hodnocení podporovaly výsledky primárního cíle.

Pro rameno docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s kombinací VCis prokázána ani ekvivalence, ani horší efektivita.

Karcinom prostaty

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u pacientů s kastročně metastatickým karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX327). Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 60 % do následujících ramen:

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

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

U pacientů, 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. Výsledky efektivity docetaxelu versus kontrolní rameno jsou shrnuty v následující tabulce:

Cílová hodnota	Docetaxel každé 3 týdny	Docetaxel každý týden	Mitoxantron každé 3 týdny
Počet pacientů	335	334	337
Střední doba přežití (měsíce)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Poměr rizik	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Hodnota p ^T *	0,0094	0,3624	--
Počet pacientů	291	282	300
Procento PSA** odpovědi	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Hodnota p [*]	0,0005	< 0,0001	--
Počet pacientů	153	154	157
Procento snížení bolesti (%)	34,6	31,2	21,7

95 % CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Hodnota p*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientů	141	134	137
Procento odpovědi nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Hodnota p*	0,1112	0,5853	--

^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 rameny pozorovány statisticky významné rozdíly.
Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty
studie STAMPEDE

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného současně se standardní léčbou (ADT) u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým nebo metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byly hodnoceny v randomizované multicentrické, multiramenné multistupňové studii (MAMS) s fází II/III bez přerušení (STAMPEDE – MRC PR08). Celkem 1776 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m², podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Pouze standardní léčba

Docetaxelová léčba byla podávána nepřetržitě spolu s prednizonem nebo prednizolonem 5 mg dvakrát denně.

Mezi 1776 randomizovanými pacienty mělo 1086 (61%) metastázy, 362 bylo randomizováno do skupiny s docetaxelem v kombinaci se standardní léčbou, 724 dostávalo pouze standardní léčbu.

U těchto pacientů s metastatickým karcinomem prostaty byl medián celkového přežití významně delší ve skupině léčené docetaxelem než ve skupině s pouze standardní léčbou, s mediánem celkového přežití o 19 měsíců delším při přidání docetaxelu ke standardní léčbě (HR = 0,76: 95 % CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a standardní léčbou při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE)

Cílový parametr	Docetaxel + standardní léčba	Pouze standardní léčba
Počet pacientů s metastatickým karcinomem prostaty	362	724
Medián celkového přežití (měsíce)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Upravený poměr rizik	0,76	
95 % CI	(0,62-0,92)	
p-hodnota ^a	0,005	
Medián přežití bez selhání ^b		

(měsíce)	20,4	12
95 % CI	16,8-25,2	9,6-12
Upravený poměr rizik	0,66	
95 % CI	(0,57-0,76)	
p-hodnota ^a	< 0,001	

^a p-hodnota počítaná z testu poměru pravděpodobnosti a upravená pro všechny faktory stratifikace (s výjimkou center a plánované hormonální terapie) a stratifikovaná zkušebními obdobími

^b Přežití bez selhání: doba od první randomizace do prvního výskytu minimálně jednoho z následujících: biochemická porucha (definovaná jako o 50% vyšší nárůst PSA než jsou nejnižší hodnoty ve 24-týdnu a vyšší než 4 ng/ml a potvrzený opakovaním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

Studie CHAARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHAARTED). Celkem 790 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu a ADT při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (CHAARTED)

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
95 % CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-hodnota ^a	0,0003	--
Medián přežití bez známek progresse (měsíce)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravený poměr rizik	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P<0,0001	--
PSA odpověď*** po 6 měsících – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpověď*** po 12 měsících – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do kastročně rezistentního karcinomu prostaty ^b (měsíce)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do klinické progresce ^c (měsíce)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--

^a Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

* p-hodnota k popisnému účelu.

** PSA odpověď: Odpověď prostatického specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená pro dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

^b Doba do kastrálně rezistentního karcinomu prostaty = doba od randomizace do PSA progresse nebo klinické progresse (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz, progresse dle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST) nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího), podle toho, co nastane dříve.

^c Doba do klinické progresse = doba od randomizace do klinické progresse (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz; progresse podle kritérií RECIST nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího).

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčeni chemoterapií pro metastatické 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 fluoruracilem (F) (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby 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 progresse (TTP) byla primárním endpointem. Snížení rizika u progresse 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 úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

Cílová hodnota	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (měsíce)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Podíl rizika	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)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Podíl rizika	1,293	
(95 % CI)	(1,041-1,606)	
*p-hodnota	0,0201	
Poměr celkové 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 a při follow-upu s mediánem doby 41,6 měsíců, dále neprokázala žádný statisticky 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 follow-upu.

Celková kvalita života (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) 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce v dvojdimenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, byli ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce velikosti dvojdimenzionálně 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 obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progrese (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi, $p = 0,0042$ (medián OS: 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)

Cílová hodnota	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Medián přežití bez další progrese (měsíce) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Upravený poměr rizika (95 % CI) *p-hodnota	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

Cílová hodnota	Docetaxel +Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Nejlepší celková odpověď na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Nejlepší celková odpověď po léčbě ve studii [chemoterapie +/- radioterapie] (%) (95% CI) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Medián doby trvání odpovědi na chemoterapii ± radioterapii (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
	0,72 (0,52-0,99) 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 pacientů, 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 rakovinu hlavy a krku s podskupinami, navržená, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav potřebné diety, dopadly jednoznačně ve prospěch TPF v porovnání s PF.

Medián času do prvního zhoršení WHO výkonnostního stavu 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 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) 75 mg/m² 1. den v intravenózní infúzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infúze, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m² v 30-minutové až tříhodinové infúzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogredovali, 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) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infúze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena 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 krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl 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 smrti 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 cíl, doba do progresu (PFS), prokázal 29 % redukcí rizika progresu nebo smrti a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto 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 lokálním pokročilým SCCHN (Intent-to-Treat analýza)

Cílová hodnota	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) **p-hodnota	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 hovoří ve prospěch docetaxel + cisplatina + fluoruracil

* nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

***Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se.

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 tříkompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75–100 mg/m²), ale v delším časovém intervalu

(nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednododinovou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu 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. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % 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 zhruba 6 %, stolicí asi 75 % podané radioaktivity. Kolem 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 skupiny pacientů

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.

Poškození jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro lehké nebo středně těžké poškození jaterních funkcí (hodnoty ALT, AST > 1,5násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy > 2,5násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Zadržování 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 cyklofosfamidu 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 plocha pod křivkou - 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 cisplatinu podané krátce po docetaxelu byl obdobný jako clearance při podání samotné cisplatinu.

Cisplatina a fluoruracil

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

Prednison a dexametazon

Vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu aplikovaného se standardní premedikací dexametazonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je genotoxický aneugenním mechanismem 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 plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Bezvodý ethanol

Kyselina citronová (k úpravě pH)

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

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji spotřebovat okamžitě po otevření. Pokud není spotřebována okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok by měl být použit okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku dle návodu je docetaxel infuzní roztok stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Měl by být použit do 6 hodin (včetně jedné hodiny IV aplikace infuze).

Kromě toho, byla prokázána fyzikální a chemická stabilita infuzního roztoku v non-PVC vacích, připraveného dle doporučení a to až po dobu 48 hodin při skladované teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Podmínky uchovávání naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6 ml čirá, bezbarvá skleněná (Typ I) injekční lahvička uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a červeným hliníkovým flip-off uzávěrem a obsahující 6 ml koncentrátu.

Každé balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DOCETAXEL KABI je cytostatikum a, stejně jako v případě jiných toxických látek, by s ním měl zacházet pouze personál vyškolený v zacházení s těmito roztoky. Doporučuje se používání rukavic.

Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku s pokožkou, umyjte okamžitě a důkladně mýdlem a vodou postižené místo. Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku se sliznicí, opláchněte ji okamžitě a důkladně vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný lék obsahující docetaxel , který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto lékem (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do standardního roztoku.

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji použít okamžitě po otevření.

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, nechte požadovaný počet krabiček koncentrátu pro infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI před použitím stát 5 minut při teplotě do 25 °C. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Pomocí kalibrované stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

Požadovaný objem přípravku DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je třeba jednorázově (jedním vpichem) vstříknout do 250 ml infuzního vaku nebo lahve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně řádným třepáním.

Infuzní vak je při teplotě do 25°C třeba použít do 6 hodin, včetně hodinové infuze pacientovi. Stejně jako všechny parenterální léčivé přípravky, infuzní roztok by měl být použitím pečlivě zkontrolován a roztoky obsahující sraženinu či usazeninu by měly být odborně znehodnoceny.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů roztok nesmí být použit a musí být odborně znehodnocen.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/770/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.05.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23.02.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentrátu obsahuje 160 mg docetaxelu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 4 ml bezvodého ethanolu (3,16 g).

Jeden ml obsahuje 520 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Popis přípravku: koncentrát je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rakovina prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů s:

- 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).

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prsu, u něhož je prokázána nadměrná exprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednisonem nebo prednisolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

Adenokarcinom žaludku

DOCETAXEL KABI v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

DOCETAXEL KABI je v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem indikován k indukční léčbě pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu žaludku a hlavy a krku je možno užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před podáním docetaxelu (viz bod 4.4).

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

U metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty je bez ohledu na současné užívání prednisonu nebo prednisolonu doporučenou premedikací perorální dexametazon 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

Docetaxel se podává v hodinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaného v hodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidů 500 mg/m² 1x za 3 týdny, celkem 6 cyklů (režim TAC) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým 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 1x za 3 týdny, trastuzumab se podává 1x týdně. V klíčové studii byla úvodní 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 snášena. Dávka a podání trastuzumabu - viz Souhrn údajů o přípravku 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 odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku kapecitabin.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro pacienty léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m², po němž bezprostředně následuje podání cisplatin 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

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

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

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě hodinové infuze, po níž následuje podání cisplatin v dávce 75 mg/m² ve formě 1 - 3 hodiny trvající infuze (obě pouze 1. den). Dále pak fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatin. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatin premedikovány antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity, se má profylakticky použít 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 cisplatin). Pro snížení rizika hematologické toxicity se může profylakticky použít 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 dlaždícobuněčného karcinomu hlavy a krku (SCCHN) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² v hodinové infuze, po níž následuje více než hodinu trvající infuze cisplatin v dávce 75 mg/m² první den léčby a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 750 mg/m² za den po dobu pěti dní. Tento režim se podává každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým dlaždícobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN), (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² jako hodinová intravenózní infuze 1. den, po níž následuje 30-minutová až 3 hodinová infuze cisplatin v dávce 100 mg/m² a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 1000 mg/m²/den, 1. až 4. den. Tento režim se podává každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii by pacienti měli dostávat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatin a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

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

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

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF se má posoudit u pacientů léčených pro karcinom prsu adjuvantní terapií docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Pacientům s febrilní neutropenií, případně neutropenickými infekcemi je nutné ve všech dalších cyklech snížit dávku docetaxelu na 60 mg/m² (viz body 4.4 a 4.8). Pacientům se stomatitidou 3. nebo 4. stupně se dávka docetaxelu sníží na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

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

V kombinaci s kapecitabinem

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

Pro úpravu dávky trastuzumabu se odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s cisplatinou a -fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, protrahované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, sníží se dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i poté k epizodám komplikované neutropenie, sníží se dávka docetaxelu z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie 4. stupně se sníží dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nesmějí být léčeni následujícími 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-fluorouracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávkování
Průjem 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: snížit poté dávku docetaxelu o 20 %.
Průjem 4. stupně	První epizoda: snížit dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: vysadit léčbu
Stomatitida či mukositida 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech.

	Třetí epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitida či mukositida 4. stupně	První epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech. Druhá epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.

Pro úpravy dávky cisplatinu a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů s léčbou docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a současného zvýšení hladiny alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz bod 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než horní hranice normálních hodnot a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek horní hranice normálních hodnot nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud není to přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností léčených docetaxelem v kombinaci k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

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

Použití docetaxelu v pediatrické populaci v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku, vyjma méně diferencovaného nasofaryngeálního karcinomu II. a III. typu není opodstatněné.

Starší pacienti

Na základě analýzy farmakokinetiky u této skupiny pacientů nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s kapecitabinem se u pacientů ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky kapecitabinu na 75% (viz Souhrn údajů o přípravku).

Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

Pacienti s těžkým poškozením jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních léčivých přípravků, pokud se podávají v kombinaci

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexametazon 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 tělesných tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje dexametazonem 8 mg perorálně 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.2).

Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. Medián největšího poklesu počtu neutrofilů je 7 dní 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 v dalších cyklech snížit dávku nebo použít příslušná symptomatická opatření (viz bod 4.2).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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, protrahované neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti léčení TCF mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie, případně neutropenické infekce vyskytly méně často než u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF. Primární profylaxe G-CSF se má zvážit u pacientů, kteří dostávají adjuvantní léčbu TAC pro karcinom prsu ke zmírnění rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie, nebo neutropenická infekce). Pacienty léčené TAC je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální reakce

U pacientů s neutropenií se doporučuje zvýšená opatrnost, a to zejména z důvodu rizika rozvoje gastrointestinálních komplikací. Ačkoliv se většina takových případů vyskytla během prvního nebo druhého cyklu léčby docetaxelem, enterokolitida se může rozvinout kdykoliv a může vést k úmrtí již od prvního dne svého nástupu. Pacienti musí být pečlivě sledováni pro záchyt časných projevů závažné gastrointestinální toxicity (viz body 4.2, 4.4 Hematologie 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 minut po zahájení infuze docetaxelu. Musí proto být k dispozici prostředky k léčbě hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehkými projevy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka/erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

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, po kterých bylo nutné přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.2).

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě výskytu známek a příznaků těchto nežádoucích účinků je nutné zvážit přerušování podávání docetaxelu.

Retence tekutin

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

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. Včasný 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/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot, 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/m². 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 horní hranice normálních hodnot a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než horní hranice normálních hodnot se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než horní hranice normálních hodnot nelze již doporučit ani snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud to není přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností, léčených docetaxelem v kombinaci, k dispozici žádná data.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkým poškozením funkce ledvin léčených docetaxelem.

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

U pacientů 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 může být i smrtelné (viz bod 4.8).

Pokud jsou pacienti kandidáti léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by před léčbou podstoupit vyšetření srdce. Srdeční se mají dále sledovat během léčby (např. každé 3 měsíce), což pomůže určit nemocné, u kterých se může rozvinout srdeční dysfunkce. Pro podrobnosti odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla nahlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (někdy fatální) (viz bod 4.8).

Doporučuje se podstoupit základní vyšetření srdce.

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).

Další primární malignity

Další primární malignity byly zaznamenány při podávání docetaxelu v kombinaci s protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami. Další primární malignity (včetně akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a non-Hodgkinova lymfomu) se mohou vyskytnout několik měsíců nebo let po léčbě docetaxelem. Pacienty je nutné z důvodu rizika vzniku dalších primárních malignit sledovat (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Po prvním nebo druhém cyklu léčby docetaxelem byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8). Pacienty s rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, s objemným tumorem, s rychlou progresí) je nutné pečlivě sledovat. Před zahájením léčby se doporučuje korekce dehydratace a léčba zvýšené hladiny kyseliny močové.

Ostatní

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

Další upozornění při adjuvantní léčbě rakoviny prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání

Během léčby a následného sledování musí být pacientky monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání.

Pacientky s postižením 4 a více mízních uzlin

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

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem podávaným 1x za 3 týdny 333 pacientů, z toho 209 pacientů bylo ve věku 65 let a více a 68 pacientů bylo starších 75 let. U pacientů léčených docetaxelem 1x za 3 týdny byl výskyt poškození nehtů o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Výskyt horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byl o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 75 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Ve studii s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE) bylo 296 pacientů z 545 pacientů léčených docetaxelem každé 3 týdny ve věku 65 let nebo starších a 48 pacientů ve věku 75 let nebo starších. V docetaxelové skupině hlásilo hypersenzitivní reakce, neutropenii, anemii, retenci tekutin, dyspnoe a změny nehtů více pacientů ve věku ≥ 65 let než pacientů ve věku nižším než 65 let. Žádný z těchto nárůstů frekvence nedosáhl 10 % rozdíl oproti kontrolní skupině. U pacientů ve věku 75 let a starších byly ve srovnání s mladšími pacienty hlášeny s vyšší incidencí (minimálně o 10 %) neutropenie, anémie, průjem, dyspnoe a infekce horních cest dýchacích.

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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 fluoruracilem, bylo 74 pacientů ve věku 65 let a starší a 4 pacienti byli ve věku 75 a starší. V porovnání s mladšími pacienty byl výskyt závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Výskyt nežádoucích účinků (všech stupňů) jako letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších, v porovnání s mladšími pacienty.

Starší pacienti léčení TCF je třeba pečlivě sledovat.

Pomocné látky

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,16 mg alkoholu (ethanolu) v 8 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávce odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Protože se tento léčivý přípravek podává obvykle pomalu po dobu 1 hodiny, mohou se účinky alkoholu snížit.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Hlášení případů u dospělých ukazují na nástup známek hepatotoxicity (zvýšení hladin jaterních enzymů) při kumulativní denní dávce 35-40 mg/kg.

U novorozenců způsobily dávky polysorbátu > 80 mg/kg/den těžkou (fatální) hepatotoxicitu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může ovlivnit účinky dalších léčivých přípravků.

Společné podávání s léčivými přípravky obsahujícím například propylenglykol nebo ethanol může vést k hromadění ethanolu a vyvolat nepříznivé účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nezralou metabolickou kapacitou.

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 erytromycin. Při léčbě pacientů těmito léčivy 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, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin 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 podání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49%.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu byla sledována u pacientů 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 bílkoviny (více než z 95%). Ačkoliv možné interakce docetaxelu se současně podávanými léčivy nebyly *in vivo* formálně zkoumány, *in vitro* interakce s látkami s pevnou vazbou na bílkoviny, jako je erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a natrium-valproát) neovlivnily vazbu docetaxelu na bílkoviny. Podání dexametazonu neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidu nebyla jejich současným podáním ovlivněna. 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

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků embryotoxický i fetotoxický. Stejně jako jiná cytotoxická léčiva může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně indikováno.

Kojení

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

Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku a vedlejší účinky tohoto léčivého přípravku mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje a pacientům má být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

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 pacientů léčených docetaxelem v monoterapii v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m²
- 258 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem
- 406 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou
- 92 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem
- 255 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem
- 332 pacientů léčených docetaxelem (TAX327) v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 1276 pacientů (744 ve studii TAX316 a 532 pacientů ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 300 pacientů s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů v II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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 fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a ADT.

Byly popsány následující reakce, k jejichž hodnocení byla použita „Obecná kritéria toxicity Národního onkologického ústavu“ (NCI Common Toxicity Criteria) (3. stupeň = G3, 3. – 4. stupeň = G3/4, 4. stupeň = G4), termíny COSTART a terminologie MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ 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 docetaxelu používaného v monoterapii 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 vyšší.

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

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

U kombinace s ADT a prednizonem nebo prednizolonem (studie STAMPEDE) byly za použití stupnice CTCAE zaznamenány nežádoucí účinky vyskytující se po 6 cyklech léčby docetaxelem a vykazující minimálně o 2 % vyšší incidenci v docetaxelové skupině oproti skupině kontrolní.

Při léčbě docetaxelem jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášené symptomy byly zčervenání, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, tlak na hrudníku, bolesti v zádech, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou/erytémem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj závažné periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až střední 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 syndromu těžkých rukou a nohou), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly hlášeny těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které výjimečně 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 a poruchy a reakce v místě aplikace

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 představuje případy jako je periferní otoky a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přibývání na váze. Periferní otoky se obvykle objevují nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem tělesné hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 spojené s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorká neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %); Dysgeusie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční porucha
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorágie	
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 (závažné: 0,2 %); Bolesti břicha (závažné: 1 %); Gastrointestinální hemorágie (závažné: 0,3 %)	Esofagitida (závažné: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poškození nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažné: 6,5 %); Astenie (závažné: 11,2 %); Bolest		
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<5 %); zvýšení alkalických fosfatáz (<4 %); G3/4 AST	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		zvýšení (<3 %); ALT zvýšení (<2 %);	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² podávaný samostatně

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% pacientů s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii. Projevy odezněly spontánně během 3 měsíců.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní 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 pacientů s premedikací, v porovnání s pacienty bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m²); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulka nežádoucích účinků u malobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5%)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 4: 54,2 %); Anémie (G3/4: 10,8 %) Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita (ne příliš závažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nepříliš závažné)
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 tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poškozené nehty (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v	Astenie (závažné: 12,4 %);	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
místě aplikace	Retence tekutin (závažné: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4zvýšený bilirubin v krvi (<2 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)	Infekce spojené s G4 neutropenií (G3: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anémie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha Arytmie (ne příliš závažná)	Srdeční porucha
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; Poškození nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (ne příliš závažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: %) Retence tekutin (závažné: 1,2 %); Bolest	Reakce v místě vpichu	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5%); ¾ zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (<1 %); G3/4ALT zvýšení (<1 %)

Tabulka nežádoucích účinků u malobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 6,9 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopénie G4: 0,5 %)	Febrilní neutropenie (G4: 0,2 %)	
Porucha 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 porucha
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %) Zvracení (G3/4: 3,8 %) Průjem (G3/4: 6,4 %) Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie Poškození nehtů (závažné: 0,7 %, Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažné: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 9,9 %) Retence tekutin (závažné: 0,7 %); Teplota (G3/4: 1,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5%); ¾ zvýšení alkalických fosfatáz	G3/4 AST zvýšení (0,5 %); zvýšení alkalických fosfatáz

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		alkalických fosfatáz (<2,5 %)	(0,3 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Febrilní neutropenie včetně neutropenie spojené s horečkou a použitím antibiotik nebo neutropenická seps	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestézie, bolest hlavy, dysgeusie, hypoasténie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení, konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha
Cévní poruchy	Lymfoedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistáze, faryngolaringiolární bolest, nasofaryngita, dyspnoe, kašel, výtok z nosu	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, stomatitida, dyspepsie, bolesti břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, erythéma, vyrážka, poškození nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie, bolest v končetinách, bolest kostí, bolest v zádech	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, periferní edém, pyrexie, únava, zánět sliznice, onemocnění podobné chřipce, tlak na hrudi, třes	Letargie
Vyšetření	Přírůstek na váze	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Hematologická toxicita byla u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem vyšší ve srovnání s docetaxelem v monoterapii (neutropenie stupně 3/4 32% oproti 22% - dle kritérií NCICCTC). 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% 4. stupně, vzemli se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Výskyt febrilní neutropenie či neutropenické sepse byl rovněž vyšší u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23% oproti 17% u pacientů léčených docetaxelem v monoterapii).

Srdeční poruchy

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

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Orální kandidóza (G3/4: <1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 63 %); Anémie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Zvýšená chuť k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: <1 %); Parestézie (G3/4: < 1 %)	Závrať ; Bolest hlavy (G3/4: 1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngální bolest G3/4: 2 %	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (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 (G 3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v horní části břicha Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hand-foot syndrom (G3/4: 24 %); Alopatie (G3/4: 6 %); Poškození nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erythematózní vyrážka (G3/4:<1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie /G3/4: 1 %)	Bolest v končetinách (G3/4:<1 %); Bolest v zádech (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		Přírůstek na váze (G3/4: 9 %); Zvýšený bilirubin v krvi

Tabulka nežádoucích účinků u metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Anémie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %); Fibrilní neutropénie

Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %);	Periferní motorická neuropatie G3/4: 0 %
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Srdeční levá ventrikulární funkce snížena (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistáze (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %) ; Průjem (G3/4: 1, 2%); Stomatitida/faryngitida (G3/4: 0,9 %) ; Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie ; Poškození nehtů (ne příliš závažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie (G3/4: 0,3 %) Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (závažné: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI podávaného v kombinaci s prednizolem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (≥G3: 2 %) ^a Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3: 3 %) ^a Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3-4: 2 %) Flu-like příznaky (G3: 0 %) Astenie (G3: 0 %) Retence tekutin	Horečka (G3: 1 %) Orální kandidóza Hypokalcemie (G3: 0 %) Hypofosfatemie (G3-4: 1 %) Hypokalemie (G3: 0 %)

^a Ze studie GETUG AFU15

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu při adjuvantní léčbě přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (studie TAX316) a karcinomem prsu s negativními uzlinami (studie GEICAM9805) – seskupená data

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 % Neutropenická infekce G3/4: 2,76 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (3/4: 59,2 %); Trombocytopenie G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie /G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopy (G3/4: 0 %); Neurotoxicita

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	neuropatie (G3/4: <0,1 %)		(G3/4: 0 %); Nespavost (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 %)	
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 %)	Bolesti břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající: <3 %); Poškození kůže (G3/4: 0,5 %); Poškození 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	Amenorhoa (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		Přírůstek na váze (G3/4: 0 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků při adjuvantní léčbě karcinomu prsu přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní senzorická neuropatie a přetrvávala do sledování doby po léčbě u 84 pacientek (11,3 %) ve skupině TAC a u 15 pacientek (2 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) přetrvávala periferní senzorická neuropatie u 10 pacientek (1,3 %) ve skupině TAC a u 2 pacientek (0,3 %) ve skupině FAC.

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala periferní senzorická neuropatie, která začala v průběhu léčebného období do sledování doby po léčbě u 10 pacientek (1,9 %) ve skupině TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a

5 měsíců) byla pozorována přetrvávající periferní senzorická neuropatie u 3 pacientek (0,6 %) ve skupině léčené TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ve skupině léčené FAC.

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316, bylo u 26 pacientek (3,5%) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,8%) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. Bylo hlášeno rovněž městnavé srdeční selhání u 18 z 1267 pacientek v období následného sledování. Ve studii u pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (TAC316) jedna pacientka v každé skupině zemřela 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. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování 10 let a 5 měsíců) neměla ve skupině TAC ani jedna pacientka CHF a jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie. Ve skupině FAC přetrvávalo CHF u 1 pacientky (0,2 %).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 687 ze 744 pacientek (92,3 %) ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek (87,6 %) ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie. Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 8 let) se alopecie nadále vyskytovala u 29 pacientek (3,9 %) ve skupině léčené TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ve skupině léčené FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytovala alopecie během léčebného období a přetrvávala až do sledování po léčbě 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. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) alopecie přetrvávala u 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,6 %) ze skupiny FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 202 ze 744 pacientek (27,2 %) ve skupině TAC a u 125 ze 736 pacientek (17,0 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) amenorhea přetrvávala u 121 ze 744 pacientek (16,3 %) ze skupiny TAC a u 86 pacientek (11,7 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci období sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl periferní edém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 119 ze 744 pacientek (16,0 %) ve skupině TAC a u 23 ze 736 pacientek (3,1 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) periferní edém přetrvával u 19 pacientek (2,6 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,5 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl lymfedém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 11 ze 744 pacientek (1,5 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) lymfedém přetrvával u 6 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,1 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se vyskytla astenie během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 236 ze 744 pacientek (31,7 %) ve skupině léčené TAC a u 180 ze 736 pacientek (24,5 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) astenie přetrvávala u 29 pacientek (3,9 %) ze skupiny TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetrvával u žádné pacientky (0 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC. Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetrvával během doby sledování po léčbě u 5 pacientek (0,9 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Astenie, která započala během léčebného období, přetrvávala během sledování po léčbě u 12 pacientek (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě astenie přetrvávala u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukemie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukémie u 43 ze 744 pacientek (0,4 %) ve skupině TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině FAC. Jedna pacientka z TAC skupiny (0,1 %) a jedna pacientka z FAC skupiny (0,1 %) zemřely na AML v době sledování po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let). Myelodysplastický syndrom byl hlášen u 2 ze 744 pacientek (0,3 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) 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. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

Neutropenické komplikace

V tabulce je uveden výskyt neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF poté, co se stala povinnou ve skupině TAC– studie GEICAM.

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 (%)	Bez primární G-CSF profylaxe (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)

Tabulka nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenické infekce; Infekce (G3/4: 11,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G 3/4: 63,2 %); Trombocytopenie /G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	

výživy		
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závratě (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie G3/4:1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1 %)
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 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/dysfagie/odynofágie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4:19 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu hlavy a krku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

- Indukční chemoterapie po radioterapii (TAX 323)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 (3/4:76,3%); Anémie (G3/4: 9,2 %) Trombocytopenie G3/4: 5,2 %;	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 0,6 %)		
Poruchy	Dysgeusie/parosmie;	Závratě	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
nervového systému	Periferní smyslová neuropatie(G3/4: 0,6 %)		
Poruchy oka		Zvýšené slzení Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu	
Srdeční poruchy		Myokardiální ischemie (G3/4: 1,7 %)	
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 %); Bolesti břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a Podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědění vyrážka; Suchá kůže; Olupovaná kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		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		Přírůstek na váze	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoterapií (TAX 324)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %) Trombocytopenie G3/4: 4 %; Febrilní neutropenie		

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Porucha imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 12 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/parosmie (G3/4: 0,4%) Periferní smyslová neuropatie(G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha 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 %) Průjem (G3/4: 6,8 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie G3/4: 4,0 %); Svědčivá vyrážka	Suchá kůže; 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	Úbytek na váze		Přírůstek na váze

Postmarketingové zkušenosti:

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

V souvislosti s docetaxelem užívaným v kombinaci s další protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami, byl zaznamenán vznik dalších primárních malignit (frekvence není známa), včetně non-Hodgkinova lymfomu. V pivotních klinických studiích u karcinomu prsu při použití režimu TAC byly hlášeny akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (frekvence méně časté).

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 se selháním více orgánů.

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce (frekvence není známa) na docetaxel u pacientů, kteří již předtím prodělali hypersenzitivní reakce na paklitaxel.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

Byly hlášeny velmi vzácné případy přechodných poruch zraku (jiskření, záblesky světla, skotom), které se typicky objevují během infúze léčivého přípravku a v souvislosti s reakcemi z precitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infúze 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 byly hlášeny ototoxicita, poruchy sluchu a/nebo ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (frekvence není známa), někdy s fatálními následky.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány někdy i fatální akutní syndromy respirační tísně, případy intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonie.

Gastrointestinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány případy enterokolitidy, včetně kolitidy, ischemické kolitidy a neutropenické enterokolitidy s potenciálně fatálním koncem (frekvence není známo).

Vzácně byl zaznamenán výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, včetně enterokolitidy a gastrointestinální perforace. 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

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme a závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

Poruchy ledvin a močových cest

Byla hlášena ledvinová nedostatečnost a selhání ledvin. U 20% případů nebyly žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin, jako je souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků či gastrointestinální poruchy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce.

V místě předchozí extravazace byla (frekvence není známa) pozorována „recall“ reakce (opakovaná kožní reakce v místě předchozí extravazace po podání docetaxelu na jiném místě).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Byly hlášeny případy nerovnováhy elektrolytů. Většinou v souvislosti s dehydratací, zvracením a pneumonií byly hlášeny případy hyponatremie. Hypokalcémie, hypomagnezémie a hypokalcémie byly pozorovány obvykle ve spojení s gastrointestinálními poruchami a zejména s průjemem. Byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu, potenciálně fatální (s frekvencí není známo).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Při léčbě docetaxelem byla hlášena myositida (s frekvencí není známo).

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 málo zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce 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 neurotoxicita a mukozitida. Pacient by měl být léčen G-SCF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby by měla být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, kód ATC: L01CD02.

Mechanismus účinku

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

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 řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitro-buněčných 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 "multidrug" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití 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 patientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednohodinové infúzi 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, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednohodinové infúzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi - ciprofloxacin 500 mg p.o. dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu 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 patientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo střední dobu sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny patientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS případu anebo bylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním cílem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním cílem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuální střední době 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, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly 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 patientek 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 patientek 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 pacientů	Počet pacientů	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
Celkem	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 delším beznádorovým 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 DOCETAXEL KABI v adjuvantní léčbě patientek s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami, pro které je vhodná chemoterapie. Celkem 1060 patientek bylo randomizováno buď do skupiny léčené přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (539 patientek v léčebné skupině TAC), nebo do skupiny léčené doxorubicinem 50 mg/m² a následně fluoruracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (521 patientek 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. DOCETAXEL KABI byl podáván v 1-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 patientek. U patientek, 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 patientky 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 % patientek, které dostávaly TAC a u 51,2 % patientek, které dostávaly FAC.

Byla provedena jedna primární analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primární analýza byla provedena poté, co všechny patientky dosáhly více než 5 let sledování po léčbě (medián sledování 77 měsíců). Aktualizovaná analýza byla provedena poté, co všechny patientky 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 patientek 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 patientky ve skupině TAC o 16,5 % nižší riziko relapsu v porovnání s patientkami 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 patientek 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 patientek léčených TAC bylo zjištěno 9% snížení rizika úmrtí v porovnání s patientkami 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 patientek léčených TAC v primární analýze (s mediánem sledování 77 měsíců) (viz tabulka níže):

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

Podskupina patientek	Počet patientek 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	
Podskupiny	(n=539)	(n=521)	(TAC/FAC) (95% CI)	hodnota p
Vyhovuje 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 = 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.

DOCETAXEL KABI v monoterapii

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

U pacientek 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 byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U pacientek 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 předléceni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m² jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům, $p < 0,01$) 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 %).

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m²) a docetaxel (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 A a 31,9 týdne (95 % CI 27,4 - 36,0) v rameni AC.
- Celkové procento odpovědi (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 %), průjmu (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 anemie (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 LVEF o > 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toxické úmrtí bylo pozorováno u jedné nemocné v rameni AT (městnavé srdeční selhání) a u 4 nemocných 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 porovnatelná a stabilní.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem byl sledován při léčbě nemocných s karcinomem prsu s overexpresí HER2, které neměly předchozí léčbu chemoterapií pro metastatické onemocnění. Bylo randomizováno 186 nemocných, které dostávaly docetaxel 100 mg/m² s trastuzumabem nebo bez něj; 60 % nemocných dostávalo předchozí adjuvantní léčbu zahrnující antracykliny. Docetaxel s trastuzumabem byly u nemocných účinné bez ohledu na to, zda měly či neměly předchozí adjuvantní

léčbu antracykliny. Hlavní testovací metodou určující pozitivitu HER 2 v této klíčové 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 n = 94
Procento 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 = čas progresu; "ne" nestanoveno nebo dosud nedosaženo

⁷ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

⁸ Odhadovaná střední doba přežití

DOCETAXEL KABI v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m² v jednohodinové intravenózní infúzi každé 3 týdny) a kapecitabin (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 jednohodinové intravenózní infúzi 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 (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); $p = 0,0058$. 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 (docetaxel samotný).

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených pacientů byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m² než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Rovněž procento jednoletého přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %). U pacientů léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m² 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 ($p < 0,01$).

Celkové procento odpovědi bylo 6,8 % u hodnotitelných pacientů a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týden.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s platinou u pacientů dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia 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) 75 mg/m² v jednohodinové infúzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 - 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednohodinové infúzi 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/m² aplikovaným po dobu 6 -10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatiny 100 mg/m² v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední doba do progresu a procento odpovědi dvou ramen studie jsou dokumentovány v tabulce:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistická analýza
Celkové přežití (primární cíl): Střední doba přežití (měsíce)	11,3	10,1	Poměr rizika: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
jednoleté 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]
Celkové procento odpovědi (%):	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stádium onemocnění^a oblast, kde probíhala léčba), založených na populaci hodnotitelných pacientů.

Sekundární cíle 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 hodnocení podporovaly výsledky primárního cíle.

Pro rameno docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s kombinací VCis prokázána ani ekvivalence, ani horší efektivita.

Karcinom prostaty

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizolem nebo prednizolonem u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 60 % do následujících ramen:

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

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

U pacientů, 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. Výsledky efektivity docetaxelu versus kontrolní rameno jsou shrnuty v následující tabulce:

Cílová hodnota	Docetaxel každé 3 týdny	Docetaxel každý týden	Mitoxantron každé 3 týdny
Počet pacientů	335	334	337
Střední doba přežití (měsíce)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Poměr rizik	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--

Hodnota p ^{T*}	0,0094	0,3624	--
Počet pacientů	291	282	300
Procento PSA ^{**} odpovědi	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Hodnota p [*]	0,0005	<0,0001	--
Počet pacientů	153	154	157
Procento snížení bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Hodnota p [*]	0,0107	0,0798	--
Počet pacientů	141	134	137
Procento odpovědi nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Hodnota p [*]	0,1112	0,5853	--

^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 rameny pozorovány statisticky významné rozdíly.

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty studie STAMPEDE

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného současně se standardní léčbou (ADT) u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým nebo metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byly hodnoceny v randomizované multicentrické, multiramenné multistupňové studii (MAMS) s fází II/III bez přerušení (STAMPEDE – MRC PR08). Celkem 1776 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m², podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Pouze standardní léčba

Docetaxelová léčba byla podávána nepřetržitě spolu s prednizonem nebo prednizolonem 5 mg dvakrát denně.

Mezi 1776 randomizovanými pacienty mělo 1086 (61%) metastázy, 362 bylo randomizováno do skupiny s docetaxelem v kombinaci se standardní léčbou, 724 dostávalo pouze standardní léčbu.

U těchto pacientů s metastatickým karcinomem prostaty byl medián celkového přežití významně delší ve skupině léčené docetaxelem než ve skupině s pouze standardní léčbou, s mediánem celkového přežití o 19 měsíců delším při přidání docetaxelu ke standardní léčbě (HR = 0,76: 95 % CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a standardní léčbou při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE)

Cílový parametr	Docetaxel + standardní léčba	Pouze standardní léčba
Počet pacientů s metastatickým karcinomem prostaty	362	724
Medián celkového přežití (měsíce) 95 % CI	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Medián přežití bez selhání ^b (měsíce) 95 % CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

^a p-hodnota počítaná z testu poměru pravděpodobnosti a upravená pro všechny faktory stratifikace (s výjimkou center a plánované hormonální terapie) a stratifikovaná zkušebními obdobími

^b Přežití bez selhání: doba od první randomizace do prvního výskytu minimálně jednoho z následujících: biochemická porucha (definovaná jako o 50% vyšší nárůst PSA než jsou nejnižší hodnoty ve 24-týdnu a vyšší než 4 ng/ml a potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

Studie CHAARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHAARTED). Celkem 790 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu a ADT při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (CHAARTED)

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce) 95 % CI	57,6 49,1-72,8	44,0 34,4-49,1
Upravený poměr rizik 95% CI p-hodnota ^a	0,61 (0,47-0,80) 0,0003	-- -- --

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Medián přežití bez známek progresu (měsíce)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravený poměr rizik	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P<0,0001	--
PSA odpověď*** po 6 měsících – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpověď*** po 12 měsících – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do kastračně rezistentního karcinomu prostaty ^b (měsíce)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do klinické progresu ^c (měsíce)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--

^a Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

* p-hodnota k popisnému účelu.

** PSA odpověď: Odpověď prostatického specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená po dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

^b Doba do kastračně rezistentního karcinomu prostaty = doba od randomizace do PSA progresu nebo klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz, progresu dle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST) nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího), podle toho, co nastane dříve.

^c Doba do klinické progresu = doba od randomizace do klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz; progresu podle kritérií RECIST nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího).

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčení chemoterapií pro metastatické 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 fluoruracilem (F) (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby 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 endpointem. 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 úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

Cílová hodnota	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (měsíce) (95 % CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95 % CI) *p-hodnota	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Podíl rizika (95 % CI) *p-hodnota	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Poměr celkové 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 a při follow-upu s mediánem doby 41,6 měsíců, dále neprokázala žádný statisticky 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 follow-upu.

Celková kvalita života (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) 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce v dvojdimenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, byli ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce velikosti dvojdimenzionálně 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 obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5

každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresu (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větví, $p = 0,0042$ (medián OS: 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 větví (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)

Cílová hodnota	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) *p- hodnota	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Nejlepší celková odpověď na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Nejlepší celková odpověď po léčbě ve studii [chemoterapie +/- radioterapie] (%) (95% CI) ***p-hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	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) **p-hodnota	0,72 (0,52-0,99) 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 pacientů, 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 rakovinu hlavy a krku s podskupinami, navržená, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav potřebné diety, dopadly jednoznačně ve prospěch TPF v porovnání s PF.

Medián času do prvního zhoršení WHO výkonnostního stavu 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 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) 75 mg/m² 1. den v intravenózní infúzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infúze, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m² v 30-minutové až tříhodinové infúzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogradovali, 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) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infúze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena 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 krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl 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 smrti 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 cíl, doba do progresu (PFS), prokázal 29 % redukcí rizika progresu nebo smrti a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto 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 SCCHN (intent-to-treat analýza)

Cílová hodnota	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medián celkového přežití (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) *p-hodnota	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) **p-hodnota	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Nejllepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	

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

Poměr rizika menší než 1 hovoří ve prospěch docetaxel + cisplatina + fluoruracil * nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

***Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání NA-neuvádí se.

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 tříkompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75 – 100 mg/m²), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednodutinovou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu plazmatické hladiny 3,7 µg/ml spolu s odpovídající plochou pod křivkou (AUC) 4,6 hod·µg/ml. Střední hodnoty celotělové clearance byly 21 l/hod/m² a distribuční objem v ustáleném stavu 113 l. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % 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 zhruba 6 %, stolicí asi 75 % podané radioaktivity. Kolem 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 skupiny pacientů

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 lehké nebo středně těžké poškození jaterních funkcí (hodnoty ALT, AST >1,5násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy >2,5násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Zadržování 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 plocha pod křivkou - 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 fluoruracil

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

Prednison a dexametazon

Vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu aplikovaného se standardní premedikací dexametazonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je genotoxický aneugenním mechanismem 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 plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Bezvodý ethanol
Kyselina citronová (k úpravě pH)

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

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji spotřebovat okamžitě po otevření. Pokud není spotřebována okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok by měl být použit okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku dle návodu je docetaxel infuzní roztok stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Měl by být použit do 6 hodin (včetně jedné hodiny IV aplikace infuze).

Kromě toho, byla prokázána fyzikální a chemická stabilita infuzního roztoku v non-PVC vacích, připraveného dle doporučení a to až po dobu 48 hodin při skladované teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Podmínky uchovávání naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml čirá, bezbarvá skleněná (Typ I) injekční lahvička uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a žlutým hliníkovým flip-off uzávěrem a obsahující 8 ml koncentrátu.

Každé balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DOCETAXEL KABI je cytostatikum a, stejně jako v případě jiných toxických látek, by s ním měl zacházet pouze personál vyškolený v zacházení s těmito roztoky. Doporučuje se používání rukavic.

Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku s pokožkou, umyjte okamžitě a důkladně mýdlem a vodou postižené místo. Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku se sliznicí, opláchněte ji okamžitě a důkladně vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček(koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do standardního roztoku.

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji použít okamžitě po otevření.

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, nechte požadovaný počet krabiček koncentrátu pro infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI před použitím stát 5 minut při teplotě do 25 °C. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu

lahvičku koncentráту pro infuzní roztok. Pomocí kalibrované stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

Požadovaný objem přípravku DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je třeba jednorázově (jedním vpichem) vstříknout do 250 ml infuzního vaku nebo lahve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně řádným třepáním.

Infuzní vak je při teplotě do 25°C třeba použít do 6 hodin, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako všechny parenterální léčivé přípravky, infuzní roztok by měl být před použitím pečlivě zkontrolován a roztoky obsahující sraženinu či usazeninu by měly být odborně znehodnoceny.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů roztok nesmí být použit a musí být odborně znehodnocen.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/12/770/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.05.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23.02.2017

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>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 9 ml koncentrátu obsahuje 180 mg docetaxelu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička koncentrátu obsahuje 4,5 ml bezvodého ethanolu (3,55 g).

Jeden ml obsahuje 520 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Popis přípravku: koncentrát je čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rakovina prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů s:

- 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).

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI 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.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prsu, u něhož je prokázána nadměrná exprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

DOCETAXEL KABI 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

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

DOCETAXEL KABI 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

DOCETAXEL KABI v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednisonem nebo prednisolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

Adenokarcinom žaludku

DOCETAXEL KABI v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

DOCETAXEL KABI je v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem indikován k indukční léčbě pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu žaludku a hlavy a krku je možno užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před podáním docetaxelu (viz bod 4.4).

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

U metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty je bez ohledu na současné užívání prednisonu nebo prednisolonu doporučenou premedikací perorální dexametazon 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

Docetaxel se podává v hodinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaného v hodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidů 500 mg/m² 1x za 3 týdny, celkem 6 cyklů (režim TAC) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým 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 1x za 3 týdny, trastuzumab se podává 1x týdně. V klíčové studii byla úvodní 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 snášena. Dávka a podání trastuzumabu - viz Souhrn údajů o přípravku 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 odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku kapecitabin.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro pacienty léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m², po němž bezprostředně následuje podání cisplatiny 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

Metastatický kastrocárně rezistentní karcinom prostaty

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

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě hodinové infuze, po níž následuje podání cisplatiny v dávce 75 mg/m² ve formě 1 - 3 hodiny trvající infuze (obě pouze 1. den). Dále pak fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatiny. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatiny premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity, se má profylakticky použít 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 cisplatiny). Pro snížení rizika hematologické toxicity se může profylakticky použít 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 hodinové infuze, po níž následuje více než hodinu trvající infuze cisplatiny v dávce 75 mg/m² první den léčby a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 750 mg/m² za den po dobu pěti dní. Tento režim se podává každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN), (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² jako hodinová intravenózní infuze 1. den, po níž následuje 30-minutová až 3 hodinová infuze cisplatiny v dávce 100 mg/m² a poté kontinuální infuze fluoruracilu v dávce 1000 mg/m²/den, 1. až 4. den. Tento režim se podává každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii by pacienti měli dostávat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatiny a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů ≥ 1500 buněk/mm³. U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii během léčby docetaxelem, se dávkování docetaxelu sníží ze 100 mg/m² na 75 mg/m² nebo ze 75 mg/m² na 60 mg/m². Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m² se u pacienta objeví stejné reakce, léčba se má ukončit.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF se má posoudit u pacientů léčených pro karcinom prsu adjuvantní terapií docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Pacientům s febrilní neutropenií, případně neutropenickými infekcemi je nutné ve všech dalších cyklech snížit dávku docetaxelu na 60 mg/m² (viz body 4.4 a 4.8). Pacientům se stomatitidou 3. nebo 4. stupně se dávka docetaxelu sníží na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

U pacientů 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 pacientů s výskytem febrilní neutropenie, nebo u pacientů se závažnou nehematologickou toxicitou, se doporučuje snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m². Pro úpravu dávek cisplatiny odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem

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

Pro úpravu dávky trastuzumabu se odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, protražované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, sníží se dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i poté k epizodám komplikované neutropenie, sníží se dávka docetaxelu z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie 4. stupně se sníží dávka docetaxelu ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nesmějí být léčeni následujícími 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 fluoruracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávkování
Průjem 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: snížit poté dávku docetaxelu o 20 %.
Průjem 4. stupně	První epizoda: snížit dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: vysadit léčbu
Stomatitida či mukositida 3. stupně	První epizoda: snížit dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších cyklech. Třetí epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitida či mukositida	První epizoda: ukončit léčbu pouze 5-FU ve všech dalších

4. stupně	cyklech. Druhá epizoda: snížit dávku docetaxelu o 20 %.
-----------	--

Pro úpravy dávky cisplatiny a fluoruracilu odkazujeme na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů s léčbou docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a současně zvýšení hladiny alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz bod 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než horní hranice normálních hodnot a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek horní hranice normálních hodnot nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud není to přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností léčených docetaxelem v kombinaci k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

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

Použití docetaxelu v pediatrické populaci v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku, vyjma méně diferencovaného nasofaryngeálního karcinomu II. a III. typu není opodstatněné.

Starší pacienti

Na základě analýzy farmakokinetiky u této skupiny pacientů nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s kapecitabinem se u pacientů ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky kapecitabinu na 75% (viz Souhrn údajů o přípravku)

Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

Pacienti s těžkým poškozením jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních léčivých přípravků, pokud se podávají v kombinaci

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexametazon 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 tělesných tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje dexametazonem 8 mg perorálně 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.2).

Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. Medián největšího poklesu počtu neutrofilů je 7 dní 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 v dalších cyklech snížit dávku nebo použít příslušná symptomatická opatření (viz bod 4.2).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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, protrahované neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti léčení TCF mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie, případně neutropenické infekce vyskytly méně často než u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF. Primární profylaxe G-CSF se má zvážit u pacientů, kteří dostávají adjuvantní léčbu TAC pro karcinom prsu ke zmírnění rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, protrahovaná neutropenie, nebo neutropenická infekce). Pacienty léčené TAC je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální reakce

U pacientů s neutropenií se doporučuje zvýšená opatrnost, a to zejména z důvodu rizika rozvoje gastrointestinálních komplikací. Ačkoliv se většina takových případů vyskytla během prvního nebo druhého cyklu léčby docetaxelem, enterokolitida se může rozvinout kdykoliv a může vést k úmrtí již od prvního dne svého nástupu. Pacienti musí být pečlivě sledováni pro záchyt časných projevů závažné gastrointestinální toxicity (viz body 4.2, 4.4 Hematologie 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 minut po zahájení infuze docetaxelu. Musí proto být k dispozici prostředky k léčbě hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími projevy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka/erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

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, po kterých bylo nutné přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.2).

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě výskytu známek a příznaků těchto nežádoucích účinků je nutné zvážit přerušení podávání docetaxelu.

Retence tekutin

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

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. Včasný 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/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek horní hranice normálních hodnot a zároveň hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek horní hranice normálních hodnot, 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) doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m². 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 horní hranice normálních hodnot a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než horní hranice normálních hodnot se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než horní hranice normálních hodnot nelze již doporučit ani snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat.

V klíčové klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyřazeni pacienti s hodnotami ALT a/nebo AST > 1,5 x horní hranice normálních hodnot a zároveň s alkalickou fosfatázou > 2,5 x horní hranice normálních hodnot a bilirubinem > 1 x horní hranice normálních hodnot. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá používat, pokud to není přísně indikováno. Pro další indikace nejsou u pacientů s jaterní nedostatečností, léčených docetaxelem v kombinaci, k dispozici žádná data.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkým poškozením funkce ledvin léčených docetaxelem.

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

U pacientů 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 může být i smrtelné (viz bod 4.8).

Pokud jsou pacienti kandidáti léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by před léčbou podstoupit vyšetření srdce. Srdeční se mají dále sledovat během léčby (např. každé 3 měsíce), což pomůže určit nemocné, u kterých se může rozvinout srdeční dysfunkce. Pro podrobnosti odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (někdy fatální) (viz bod 4.8). Doporučuje se podstoupit základní vyšetření srdce.

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).

Další primární malignity

Další primární malignity byly zaznamenány při podávání docetaxelu v kombinaci s protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami. Další primární malignity (včetně akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a non-Hodgkinova lymfomu) se mohou vyskytnout několik měsíců nebo let po léčbě docetaxelem. Pacienty je nutné z důvodu rizika vzniku dalších primárních malignit sledovat (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

Po prvním nebo druhém cyklu léčby docetaxelem byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8). Pacienty s rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, s objemným tumorem, s rychlou progresí) je nutné pečlivě sledovat. Před zahájením léčby se doporučuje korekce dehydratace a léčba zvýšené hladiny kyseliny močové.

Ostatní

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

Další upozornění při adjuvantní léčbě rakoviny prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání

Během léčby a následného sledování musí být pacientky monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání.

Pacientky s postižením 4 a více mízních uzlin

Vzhledem k tomu, že přínos pozorovaný u pacientek s pozitivními 4 a více uzlinami nebyl statisticky významný z hlediska doby přežití bez onemocnění (DFS) a celkové doby přežití (OS), nebyl při

konečné analýze plně potvrzen pozitivní poměr prospěch/riziko kombinace TAC u pacientek s pozitivními 4 a více uzlinami (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii u pacientů s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem podávaným 1x za 3 týdny 333 pacientů, z toho 209 pacientů bylo ve věku 65 let a více a 68 pacientů bylo starších 75 let. U pacientů léčených docetaxelem 1x za 3 týdny byl výskyt poškození nehtů o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Výskyt horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byl o $\geq 10\%$ vyšší ve skupině ve věku 75 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

Ve studii s hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE) bylo 296 pacientů z 545 pacientů léčených docetaxelem každé 3 týdny ve věku 65 let nebo starších a 48 pacientů ve věku 75 let nebo starších. V docetaxelové skupině hlásilo hypersenzitivní reakce, neutropenii, anemii, retenci tekutin, dyspnoe a změny nehtů více pacientů ve věku ≥ 65 let než pacientů ve věku nižším než 65 let. Žádný z těchto nárůstů frekvence nedosáhl 10% rozdíl oproti kontrolní skupině. U pacientů ve věku 75 let a starších byly ve srovnání s mladšími pacienty hlášeny s vyšší incidencí (minimálně o 10 %) neutropenie, anemie, průjem, dyspnoe a infekce horních cest dýchacích.

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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 fluoruracilem, bylo 74 pacientů ve věku 65 let a starší a 4 pacienti byli ve věku 75 a starší. V porovnání s mladšími pacienty byl výskyt závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Výskyt nežádoucích účinků (všech stupňů) jako letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších, v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF je třeba pečlivě sledovat.

Pomocné látky

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,55 mg alkoholu (ethanolu) v 8 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávce odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Je škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Protože se tento léčivý přípravek podává obvykle pomalu po dobu 1 hodiny, mohou se účinky alkoholu snížit.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Hlášení případů u dospělých ukazují na nástup známek hepatotoxicity (zvýšení hladin jaterních enzymů) při kumulativní denní dávce 35-40 mg/kg.

U novorozenců způsobily dávky polysorbátu > 80 mg/kg/den těžkou (fatální) hepatotoxicitu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může ovlivnit účinky dalších léčivých přípravků.

Společné podávání s léčivými přípravky obsahujícím například propylenglykol nebo ethanol může vést k hromadění ethanolu a vyvolat nepříznivé účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nezralou metabolickou kapacitou.

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 erytromycin. Při léčbě pacientů těmito léčivy 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 podání se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin 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 podání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49%.

Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednisonu byla sledována u pacientů 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 bílkoviny (více než z 95%). Ačkoliv možné interakce docetaxelu se současně podávanými léčivy nebyly *in vivo* formálně zkoumány, *in vitro* interakce s látkami s pevnou vazbou na bílkoviny, jako je erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a natrium-valproát) neovlivnily vazbu docetaxelu na bílkoviny. Podání dexametazonu neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidů nebyla jejich současným podáním ovlivněna. 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

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

Těhotenství

Údaje o podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků embryotoxický i fetotoxický. Stejně jako jiná cytotoxická léčiva může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně indikováno.

Kojení

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

Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku a vedlejší účinky tohoto léčivého přípravku mohou zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje a proto má být pacientům doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

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 pacientů léčených docetaxelem v monoterapii v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m²
- 258 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem
- 406 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou
- 92 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem
- 255 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem
- 332 pacientů léčených docetaxelem (TAX327) v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 1276 pacientů (744 ve studii TAX316 a 532 pacientů ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 300 pacientů s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů v II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 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 fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou)
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a ADT.

Byly popsány následující reakce, k jejichž hodnocení byla použita „Obecná kritéria toxicity Národního onkologického ústavu“ (NCI Common Toxicity Criteria) (3. stupeň = G3, 3. - 4. stupeň = G3/4, 4. stupeň = G4), termíny COSTART a terminologie MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($> 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ 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 docetaxelu používaného v monoterapii 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 vyšší.

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

Pro kombinaci s kapecitabinem ve studii III. fáze 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 kombinace s ADT a prednizonem nebo prednizolonem (studie STAMPEDE) byly za použití stupnice CTCAE zaznamenány nežádoucí účinky vyskytující se po 6 cyklech léčby docetaxelem a vykazující minimálně o 2 % vyšší incidenci v docetaxelové skupině oproti skupině kontrolní.

Při léčbě docetaxelem jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji hlášené symptomy byly zčervenání, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, tlak na hrudníku, bolesti v zádech, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou/erytémem (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj závažné periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až střední 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 syndromu těžkých rukou a nohou), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly hlášeny těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které výjimečně 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 a poruchy a reakce v místě aplikace

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 představuje případy jako je periferní otoky a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přibývání na váze. Periferní otoky se obvykle objevují nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem tělesné hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie,	Infekce spojené s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	fatální v 1,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha 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 %); Dysgeusie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční porucha
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorágie	
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 (závažné: 0,2 %); Bolesti břicha (závažné: 1 %); Gastrointestinální hemorágie (závažné: 0,3 %)	Esofagitida (závažné: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poškození nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažné: 6,5 %); Astenie (závažné: 11,2 %); Bolest		
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<5 %); zvýšení alkalických fosfatáz (<4 %); G3/4 AST zvýšení (<3 %); ALT zvýšení (<2 %);	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² podávaný samostatně

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% pacientů s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii. Projevy odezněly spontánně během 3 měsíců.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní 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 pacientů s premedikací, v porovnání s pacienty bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m²); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulka nežádoucích účinků u malobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² podávaný samostatně

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 4: 54,2 %); Anémie (G3/4: 10,8 %) Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita (ne příliš závažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nepříliš závažné)
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 tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poškozené nehty (závažné 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 12,4 %); Retence tekutin (závažné: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4zvýšený bilirubin v krvi (<2 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)	Infekce spojené s G4 neutropenií (G3: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4:91,7%); Anémie (G3/4: 9,4 %); Febrilníneutropenie; Trombocytopenie G4: 0,8 %)	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie(G3: 0,4 %)	Periferní senzorická neuropatie(G3: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha Arytmie (ne příliš závažná)	Srdeční porucha
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; Poškození nehtů (závažné: 0,4%); Kožní reakce (ne příliš závažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: %) Retence tekutin (závažné: 1,2 %); Bolest	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5 %); $\frac{3}{4}$ zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (<1 %); G3/4ALT zvýšení (<1 %)

Tabulka nežádoucích účinků u malobuněčného karcinomu plic pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 6,9 %); Febrilníneutropenie; Trombocytopenie G4: 0,5 %)	Febrilníneutropenie (G4: 0,2 %)	
Porucha 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 porucha
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6%) Zvracení (G3/4: 3,8 %) Průjem (G3/4: 6,4%) Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie Poškození nehtů (závažné: 0,7 %, Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažné: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažné: 9,9 %) Retence tekutin (závažné: 0,7 %); Teplota (G3/4: 1,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (<2,5 %); 3/4 zvýšení alkalických fosfatáz (<2,5 %)	G3/4 AST zvýšení (0,5 %); zvýšení alkalických fosfatáz (0,3 %)

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Febrilníneutropenie včetně neutropenie spojené s horečkou a použitím antibiotik nebo	

	neutropenická septe	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestézie, bolest hlavy, dysgeusie, hypoasténie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení, konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční porucha
Cévní poruchy	Lymfoedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistáze, faryngolaringiolární bolest, nasofaryngita, dyspnoe, kašel, výtok z nosu	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, stomatitida, dyspepsie, bolesti břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, erythéma, vyrážka, poškození nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie, artralgie, bolest v končetinách, bolest kostí, bolest v zádech	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, periferní edém, pyrexie, únava, zánět sliznice, onemocnění podobné chřipce, tlak na hrudi, třes	Letargie
Vyšetření	Přírůstek na váze	

Popis vybraných nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Hematologická toxicita byla u pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem vyšší ve srovnání s docetaxelem v monoterapii (neutropenie stupně 3/4 32% oproti 22% - dle kritérií NCICCTC). 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% 4. stupně, vezmelise v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Výskyt febrilní neutropenie či neutropenické sepse byl rovněž vyšší u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23% oproti 17% u pacientů léčených docetaxelem v monoterapii).

Srdeční poruchy

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

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Orální kandidóza (G3/4: <1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 63 %); Anémie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu	Anorexie (G3/4: 1 %);	Dehydratace (G3/4: 2 %)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
výživy	Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4:<1 %); Parestézie (G3/4:< 1 %)	Závratě ; Bolest hlavy (G3/4:1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngální bolest G3/4:2%	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (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 (G 3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v horní části břicha Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hand-foot syndrom (G3/4: 24 %); Alopatie (G3/4: 6 %); Poškození nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erythematózní vyrážka (G3/4: <1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie /G3/4: 1 %)	Bolest v končetinách (G3/4: <1 %); Bolest v zádech (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		Přírůstek na váze (G3/4: 9 %); Zvýšený bilirubin v krvi

Tabulka nežádoucích účinků u metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G 3/4: 32 %); Anémie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %); Febrilníneutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %);	Periferní motorická neuropatie G3/4: 0 %
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Srdeční levá ventrikulární funkce snižená (G3/4: 0,3

		%)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistáze (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %) ; Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/faryngitida (G3/4: 0,9 %) ; Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie ; Poškození nehtů (ne příliš závažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie (G3/4: 0,3 %) Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (závažné: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI podávaného v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (≥G3: 2 %) ^a Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3: 3 %) ^a Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3-4: 2 %) Flu-like příznaky (G3: 0 %) Astenie (G3: 0 %) Retence tekutin	Horečka (G3: 1 %) Orální kandidóza Hypokalcemie (G3: 0 %) Hypofosfatemie (G3-4: 1 %) Hypokalemie (G3: 0 %)

^a Ze studie GETUG AFU15

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu prsu při adjuvantní léčbě přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (studie TAX316) a karcinomem prsu s negativními uzlinami (studie GEICAM9805) – seskupená data

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 % Neutropenická infekce G3/4: 2,76 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (3/4: 59,2 %); Trombocytopenie G3/4:1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Porucha imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie /G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopy (G3/4: 0 %); Neurotoxita (G3/4: 0 %); Nespavost (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 G (3/4: 0 %)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální	Nauzea(G3/4: 5,0 %);	Bolesti břicha	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
poruchy	Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	(G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající: <3 %); Poškození kůže (G3/4: 0,5 %); Poškození nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorhoa G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10 %); Pyrexe (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)	Reakce v místě vpichu	
Vyšetření		Přírůstek na váze (G3/4: 0 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků při adjuvantní léčbě karcinomu prsu přípravkem DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní senzorická neuropatie a přetrvávala do sledování doby po léčbě u 84 patientek (11,3 %) ve skupině TAC a u 15 patientek (2 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) přetrvávala periferní senzorická neuropatie u 10 patientek (1,3 %) ve skupině TAC a u 2 patientek (0,3 %) ve skupině FAC.

Ve studii GEICAM 9805 přetrvávala periferní senzorická neuropatie, která začala v průběhu léčebného období do sledování doby po léčbě u 10 patientek (1,9 %) ve skupině TAC a u 4 patientek (0,8 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) byla pozorována přetrvávající periferní senzorická neuropatie u 3 patientek (0,6 %) ve skupině TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ve skupině FAC.

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316, bylo u 26 patientek (3,5%) ve skupině léčené TAC a u 17 patientek (2,8 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. Bylo hlášeno rovněž městnavé srdeční selhání u 18 z 1267 patientek v období následného sledování. Ve studii u patientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami (TAX316) jedna pacientka v každé skupině zemřela na srdeční selhání.

Ve studii GEICAM 9805 se u 3 patientek (0,6 %) ze skupiny TAC a 3 patientek (0,6 %) ze skupiny FAC rozvinulo městnavé srdeční selhání během sledování po léčbě. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování 10 let a 5 měsíců) neměla ve skupině TAC ani jedna pacientka CHF a jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie. Ve skupině FAC přetrvávalo CHF u 1 pacientky (0,2 %).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 687 ze 744 pacientek (92,3 %) ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek (87,6 %) ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie. Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 8 let) se alopecie nadále vyskytovala u 29 pacientek (3,9 %) ve skupině léčené TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ve skupině léčené FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla alopecie během léčebného období a přetrvávala až do sledování po léčbě 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. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) alopecie přetrvávala u 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,6 %) ze skupiny FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 202 ze 744 pacientek (27,2 %) ve skupině TAC a u 125 ze 736 pacientek (17,0 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) amenorhea přetrvávala u 121 ze 744 pacientek (16,3 %) ze skupiny TAC a u 86 pacientek (11,7 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorhea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci období sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl periferní edém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 119 ze 744 pacientek (16,0 %) ve skupině TAC a u 23 ze 736 pacientek (3,1 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) periferní edém přetrvával u 19 pacientek (2,6 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,5 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl lymfedém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 11 ze 744 pacientek (1,5 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientek (0,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) lymfedém přetrvával u 6 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,1 %) ze skupiny FAC.

Ve studii TAX316 se vyskytla astenie během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 236 ze 744 pacientek (31,7 %) ve skupině léčené TAC a u 180 ze 736 pacientek (24,5 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) astenie přetrvávala u 29 pacientek (3,9 %) ze skupiny TAC a u 16 pacientek (2,2 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině léčené TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetrvával u žádné pacientky (0 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC. Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetrvával během doby sledování po léčbě u 5 pacientek (0,9 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

Astenie, která započala během léčebného období, přetrvávala během sledování po léčbě u 12 pacientek (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě astenie přetrvávala u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukemie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukémie u 3 ze 744 patientek (0,4 %) ve skupině TAC a u 1 ze 736 patientek (0,1 %) ve skupině FAC. Jedna pacientka z TAC skupiny (0,1 %) a jedna pacientka z FAC skupiny (0,1 %) zemřely na AML v době sledování po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let). Myelodysplastický syndrom byl hlášen u 2 ze 744 patientek (0,3 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 patientek (0,1 %) ve skupině léčené FAC.

Po 10 letech sledování po léčbě ve studii GEICAM 9805 se vyskytla akutní leukémie u 1 pacientky z 532 patientek (0,2%) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky ani v jedné léčebné skupině nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom.

Neutropenické komplikace

V tabulce je uveden výskyt neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce u pacientů léčených primární profylaxí G-CSF poté, co se stala povinnou ve skupině TAC–studie GEICAM.

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

	Bez primární profylaxe G-CSF (n = 111) n (%)	Bez primární G-CSF profylaxe (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)

Tabulka nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenické infekce; Infekce (G3/4: 11,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G 3/4: 63,2 %); 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 smyslová neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závratě (G3/4:2,3%); Periferní motorická neuropatie G3/4:1,3%)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4:0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4:0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4:1%)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/2: 3,7 %); Zvracení (G3/4:14,3 %)	Zácpa (G3/4 :1 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7 %)

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopatie G3/4:4,0)	Svědění vyrážka (G3/4:0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků u adenokarcinomu žaludku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

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).

Tabulka nežádoucích účinků u karcinomu hlavy a krku pro DOCETAXEL KABI 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

- Indukční chemoterapie po radioterapii (TAX 323)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	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 %); Anémie (G3/4: 9,2 %) Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %);	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (ne závažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/parosmie; Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšené slzení Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu	
Srdeční poruchy		Myokardiální ischemie (G3/4: 1,7 %)	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 %); Bolesti břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupovaná 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		Přírůstek na váze	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoterapií (TAX 324)

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %) Trombocytopenie (G3/4: 4 %); Febrilní neutropenie		
Porucha imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie(G3/4: 12 %)		
Poruchy nervového	Dysgeusie/parosmie (G3/4: 0,4 %);	Závratě (G3/4: 2,0 %);	

Třídy systémových orgánů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
systému	Periferní smyslová neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha sluchu (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Myokardiální ischemie
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %) Průjem (G3/4: 6,8 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolesti břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědčivá vyrážka	Suchá kůže; 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	Úbytek na váze		Přírůstek na váze

Postmarketingové zkušenosti

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

V souvislosti s docetaxelem užívaným v kombinaci s další protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami, byl zaznamenán vznik dalších primárních malignit (frekvence není známa), včetně non-Hodgkinova lymfomu. V pivotních klinických studiích u karcinomu prsu při použití režimu TAC byly hlášeny akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (frekvence méně časté).

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 se selháním více orgánů.

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce (frekvence není známa) na docetaxel u pacientů, kteří již předtím prodělali hypersenzitivní reakce na paklitaxel.

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 infúze léčivého přípravku a v souvislosti s reakcemi z přecitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infúze 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 byly hlášeny ototoxicita, poruchy sluchu a/nebo ztráta sluchu.

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (frekvence není známo), někdy s fatálními následky.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány někdy fatální akutní syndromy respirační tísně, případy intersticiální pneumonie /pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonie.

Gastrointestinální poruchy

Vzácně byly zaznamenány případy enterokolitidy, včetně kolitidy, ischemické kolitidy a neutropenické enterokolitidy s potenciálně fatálním koncem (frekvence není známa).

Vzácně byl zaznamenán výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, včetně enterokolitidy a gastrointestinální perforace. 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

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematoses, bulózní erupce jako erythema multiforme a závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

Poruchy ledvin a močových cest

Byla hlášena ledvinová nedostatečnost a selhání ledvin. U 20% případů nebyly žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin, jako je souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků či gastrointestinální poruchy.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce.

V místě předchozí extravazace byla (frekvence není známa) pozorována „recall“ reakce (opakovaná kožní reakce v místě předchozí extravazace po podání docetaxelu na jiném místě).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Byly hlášeny případy nerovnováhy elektrolytů. Většinou v souvislosti s dehydratací, zvracením a pneumonií byly hlášeny případy hyponatremie. Hypokalémie, hypomagnezémie a hypokalcémie byly pozorovány obvykle ve spojení s gastrointestinálními poruchami a zejména s průjemem. Byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu, potenciálně fatální (s frekvencí není známo).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Při léčbě docetaxelem byla hlášena myositida (s frekvencí není známo).

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 málo zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce 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 neurotoxicita a mukozitida. Pacient by měl být léčen G-SCF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby by měla být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, kód ATC: L01CD02.

Mechanismus účinku

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

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 řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitro-buněčných 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 "multidrug" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití 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 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednohodinové infúzi 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, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednohodinové infúzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi - ciprofloxacin 500 mg p.o. dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu 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 pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo střední dobu sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS případu anebo bylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním cílem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním cílem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuální střední době 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, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly 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 pacientek 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 pacientek 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 pacientů	Počet pacientů	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
Celkem 1-3	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
4+	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
	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 delším beznádorovým 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 DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI 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. DOCETAXEL KABI byl podáván v 1-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
Vyhovuje 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 = 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.

DOCETAXEL KABI v monoterapii

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

U pacientek 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 byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U pacientek 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 předlčeni antracyklíny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m² jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům, $p < 0,01$) 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 %).

DOCETAXEL KABI v kombinaci s doxorubicinem

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m²) a docetaxel (75 mg/m²) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosamidem (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.
- Celkové procento odpovědi (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 %), průjmu (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 anemie (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 LVEF o >30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toxické úmrtí bylo pozorováno u jedné nemocné v rameni AT (městnavé srdeční selhání) a u 4 nemocných 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 porovnatelná a stabilní.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s trastuzumabem

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem byl sledován při léčbě nemocných s karcinomem prsu s overexpresí HER2, které neměly předchozí léčbu chemoterapií pro metastatické onemocnění. Bylo randomizováno 186 nemocných, které dostávaly docetaxel 100 mg/m² s trastuzumabem nebo bez něj; 60 % nemocných dostávalo předchozí adjuvantní léčbu zahrnující antracyklíny. Docetaxel s trastuzumabem byly u nemocných účinné bez ohledu na to, zda měly či neměly předchozí adjuvantní léčbu antracyklíny. Hlavní testovací metodou určující pozitivitu HER 2 v této klíčové 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 n = 94
Procento odpovědi	61 %	34 %

(95 % CI)	(50-71)	(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 = čas progresu; "ne" nestanoveno nebo dosud nedosaženo

⁹ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

¹⁰ Odhadovaná střední doba přežití

DOCETAXEL KABI v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m² v jednorázové intravenózní infúzi každé 3 týdny) a kapecitabin (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 jednorázové intravenózní infúzi 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 (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); $p = 0,0058$. 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 (docetaxel samotný).

Nemalobuněčný karcinom plic

Pacienti dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených pacientů byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m² než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Rovněž procento jednoletého přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %).

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m² 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 ($p < 0,01$).

Celkové procento odpovědi bylo 6,8 % u hodnotitelných pacientů a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

DOCETAXEL KABI v kombinaci s platinou u pacientů dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednorázové infúzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 - 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednorázové infúzi 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/m² aplikovaným po dobu 6 -10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m² v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední doba do progresu a procento odpovědi dvou ramen studie jsou dokumentovány v tabulce:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistická analýza
Celkové přežití (primární cíl): Střední doba přežití (měsíce)	11,3	10,1	Poměr rizika: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
jednoleté 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]
Celkové procento odpovědi (%):	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

* Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stádium onemocnění
^a oblast, kde probíhala léčba), založených na populaci hodnotitelných pacientů.

Sekundární cíle 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 hodnocení podporovaly výsledky primárního cíle.

Pro rameno docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s kombinací VCis prokázána ani ekvivalence, ani horší efektivita.

Karcinom prostaty

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 60 % do následujících ramen:

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

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

U pacientů, 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. Výsledky efektivity docetaxelu versus kontrolní rameno jsou shrnuty v následující tabulce:

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

^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 rameny pozorovány statisticky významné rozdíly.

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty studie STAMPEDE

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného současně se standardní léčbou (ADT) u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým nebo metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byly hodnoceny v randomizované multicentrické, multiramenné multistupňové studii (MAMS) s fází II/III bez přerušení (STAMPEDE – MRC PR08). Celkem 1776 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m², podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Pouze standardní léčba

Docetaxelová léčba byla podávána nepřetržitě spolu s prednizonem nebo prednizolonem 5 mg dvakrát denně.

Mezi 1776 randomizovanými pacienty mělo 1086 (61%) metastázy, 362 bylo randomizováno do skupiny s docetaxelem v kombinaci se standardní léčbou, 724 dostávalo pouze standardní léčbu.

U těchto pacientů s metastatickým karcinomem prostaty byl medián celkového přežití významně delší ve skupině léčené docetaxelem než ve skupině s pouze standardní léčbou, s mediánem celkového přežití o 19 měsíců delším při přidání docetaxelu ke standardní léčbě (HR = 0,76: 95 % CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a standardní léčbou při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (STAMPEDE)

Cílový parametr	Docetaxel + standardní léčba	Pouze standardní léčba
Počet pacientů s metastatickým karcinomem prostaty	362	724
Medián celkového přežití (měsíce) 95 % CI	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Medián přežití bez selhání ^b (měsíce) 95 % CI	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota ^a	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

^a p-hodnota počítaná z testu poměru pravděpodobnosti a upravená pro všechny faktory stratifikace (s výjimkou center a plánované hormonální terapie) a stratifikovaná zkušebními obdobími

^b Přežití bez selhání: doba od první randomizace do prvního výskytu minimálně jednoho z následujících: biochemická porucha (definovaná jako o 50% vyšší nárůst PSA než jsou nejnižší hodnoty ve 24-týdnu a vyšší než 4 ng/ml a potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

Studie CHAARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHAARTED). Celkem 790 mužských pacientů bylo zařazeno do zkoumaných léčebných skupin:

- ADT + docetaxel 75 mg/m² podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Výsledky účinnosti v docetaxelové skupině v porovnání s kontrolní skupinou jsou uvedeny v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu a ADT při léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (CHAARTED)

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
95 % CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-hodnota ^a	0,0003	--
Medián přežití bez známek progresu (měsíce)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Upravený poměr rizik	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-hodnota*	P<0,0001	--
PSA odpověď** po 6 měsících – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
PSA odpověď** po 12 měsících – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby do kastroresistentního karcinomu prostaty ^b (měsíce)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--
Medián doby klinické progresu ^c (měsíce)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Upravený poměr rizik	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-hodnota ^{a*}	<0,0001	--

^a Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

* p-hodnota k popisnému účelu.

** PSA odpověď: Odpověď prostatického specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená po dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

^b Doba do kastroresistentního karcinomu prostaty = doba od randomizace do PSA progresu nebo klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz, progresu dle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST) nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího), podle toho, co nastane dříve.

^c Doba do klinické progresu = doba od randomizace do klinické progresu (t.j. narůstající počet symptomatických kostních metastáz; progresu podle kritérií RECIST nebo klinické zhoršení vlivem karcinomu podle názoru vyšetřujícího).

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčení chemoterapií pro metastatické 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 fluoruracilem (F) (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby 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 endpointem. 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 úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

Cílová hodnota	TCF n = 221	CF n = 224
Medián TTP (měsíce) (95 % CI) Podíl rizika (95 % CI) *p-hodnota	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI) 2letý předodhad (%) Podíl rizika (95 % CI) *p-hodnota	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Poměr celkové odpovědi (CR+PR) (%) p-hodnota	36,7	25,4
	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 a při follow-upu s mediánem doby 41,6 měsíců, dále neprokázala žádný statisticky 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 follow-upu.

Celková kvalita života (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) 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce v dvojdimenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, byli ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m² následovanou 5-fluorouracilem (F) 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 (> 25 % redukce velikosti dvojdimenzionálně 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 obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresu (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větví, $p = 0,0042$ (medián OS: 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 větví (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)

Cílová hodnota	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 pacientů, 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 rakovinu hlavy a krku s podskupinami, navržená, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav potřebné diety, dopadly jednoznačně ve prospěch TPF v porovnání s PF.

Medián času do prvního zhoršení WHO výkonnostního stavu 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 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) 75 mg/m² 1. den v intravenózní infúzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infúze, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m² v 30-minutové až tříhodinové infúzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infúzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogrezovali, 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) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infúze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena 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 krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl 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 smrti 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 cíl, doba do progresu (PFS), prokázal 29 % redukcí rizika progresu nebo smrti a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto 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 SCCHN (intent-to-treat analýza)

Cílová hodnota	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medián celkového přežití (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) *p-hodnota	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI) Poměr rizika: (95 % CI) **p-hodnota	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI) ***p-hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 hovoří ve prospěch docetaxel + cisplatina + fluoruracil

* nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

***Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se.

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 tříkompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75–100 mg/m²), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednodutinovou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu 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. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % 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 zhruba 6 %, stolicí asi 75 % podané radioaktivity. Kolem 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 skupiny pacientů

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.

Poškození jater

U malého počtu pacientů ($n = 23$) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro lehké nebo středně těžké poškození jaterních funkcí (hodnoty ALT, AST $> 1,5$ násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy $> 2,5$ násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Zadržování 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 terapie

Doxorubicin

Pokud byl podán v kombinaci, neovlivňoval docetaxel clearance doxorubicinu ani plazmatické hladiny doxorubicinolu (metabolit doxorubicinu). Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidu 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 plocha pod křivkou - 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 fluoruracil

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

Prednison a dexametazon

Vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu aplikovaného se standardní premedikací dexametazonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je genotoxický aneugenním mechanismem 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 plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Bezvodý ethanol
Kyselina citronová (k úpravě pH)

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

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji spotřebovat okamžitě po otevření. Pokud není spotřebována okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok by měl být použit okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání odpovědností uživatele.

Po přidání do infuzního vaku dle návodu je docetaxel infuzní roztok stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Měl by být použit do 6 hodin (včetně jedné hodiny IV aplikace infuze).

Kromě toho, byla prokázána fyzikální a chemická stabilita infuzního roztoku v non-PVC vacích, připraveného dle doporučení a to až po dobu 48 hodin při skladované teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Podmínky uchovávání naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml čirá, bezbarvá skleněná (Typ I) injekční lahvička uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a oranžovým hliníkovým flip-off uzávěrem a obsahující 9 ml koncentrátu.

Každé balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DOCETAXEL KABI je cytostatikum a, stejně jako v případě jiných toxických látek, by s ním měl zacházet pouze personál vyškolený v zacházení s těmito roztoky. Doporučuje se používání rukavic.

Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku s pokožkou, umyjte okamžitě a důkladně mýdlem a vodou postižené místo. Pokud DOCETAXEL KABI koncentrát nebo infuzní roztok přijde do styku se sliznicí, opláchněte ji okamžitě a důkladně vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček(koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do standardního roztoku.

Každá injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a je třeba ji použít okamžitě po otevření.

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, nechte požadovaný počet krabiček koncentrátu pro infuzní roztok přípravku DOCETAXEL KABI před použitím stát 5 minut při teplotě do 25 °C. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Pomocí kalibrované stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

Požadovaný objem přípravku DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je třeba jednorázově (jedním vpichem) vstříknout do 250 ml infuzního vaku nebo lahve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně řádným třepáním.

Infuzní vak je při teplotě do 25 °C třeba použít do 6 hodin, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako všechny parenterální léčivé přípravky, infuzní roztok by měl být před použitím pečlivě zkontrolován a roztoky obsahující sraženinu či usazeninu by měly být odborně znehodnoceny.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů roztok nesmí být použit a musí být odborně znehodnocen.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.05.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23.02.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Německo

B. PODMÍNKY 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 (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny 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 (MAH) 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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu.

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý ethanol (další informace viz příbalová informace) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička s 20 mg/1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

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

Cytotoxický

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/770/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/1 ml

6. JINÉ

Cytotoxický

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý ethanol (pro další informace viz PIL) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička s 80 mg/4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

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

Cytotoxický

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/770/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/4 ml

6. JINÉ

Cytotoxický

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 6 ml koncentrátu obsahuje 120 mg docetaxelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý ethanol (pro další informace viz PIL) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička se 120 mg/6 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

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

Cytotoxický

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/770/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 mg/6 ml

6. JINÉ

Cytotoxický

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentrátu obsahuje 160 mg docetaxelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý ethanol (pro další informace viz PIL) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička se 160 mg/8 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

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

Cytotoxický

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/770/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

160 mg/8 ml

6. JINÉ

Cytotoxický

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA / 180 mg/9 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 9 ml koncentrátu obsahuje 180 mg docetaxelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: polysorbát 80, bezvodý ethanol (pro další informace viz PIL) a bezvodá kyselina citrónová (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička se 180 mg/9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

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

Cytotoxický

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/770/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok

docetaxel

Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

180 mg/9 ml

6. JINÉ

Cytotoxický

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, 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 přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat
3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek se nazývá DOCETAXEL KABI a jeho běžný název je docetaxel. Docetaxel je látka, která je odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel patří do skupiny protinádorových léků nazývaných taxoidy.

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, určitých forem rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, žaludku nebo rakoviny hlavy a krku:

- K léčbě pokročilé rakoviny prsu může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- K léčbě časných stadií rakoviny prsu s postižením lymfatických (mízních) uzlin nebo bez něj může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- K léčbě rakoviny plic může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou.
- K léčbě karcinomu prostaty se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- K léčbě metastazující rakoviny žaludku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.
- K léčbě rakoviny hlavy a krku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat

Nepoužívejte přípravek DOCETAXEL KABI

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku DOCETAXEL KABI (uvedené v kapitole 6).
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte těžké onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každým podáním přípravku DOCETAXEL KABI Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro podání přípravku DOCETAXEL KABI máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek by u Vás v souvislosti s léčbou mohlo dojít k výskytu horečky a infekcí.

Pokud pociťujete bolest nebo citlivost břicha, máte průjem, krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo horečku, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Tyto příznaky mohou být prvními známkami závažné otravy trávicího traktu, která může být smrtelná. Váš lékař bude muset situaci ihned řešit.

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.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste při předchozí léčbě paklitaxelem měl(a) alergickou reakci.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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 den před léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI a jeden až dva dny po ní, užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, např. dexamethasonu (užívá se ústy), aby se snížily určité nežádoucí účinky, které se po podání infuze přípravku DOCETAXEL KABI mohou objevit. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou nebo nárůst tělesné hmotnosti).

Během léčby Vám mohou být podány další léčivé přípravky určené k udržení správné hladiny krvinek.

V souvislosti s léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní postulózy (AGEP):

- SJS/TEN příznaky mohou zahrnovat výsev puchýřů, olupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.

- AGEP příznaky mohou zahrnovat červenou, šupinatou rozsáhlou vyrážku s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou. Pokud se u Vás rozvinou závažné kožní reakce nebo některé příznaky uvedené výše, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

Pokud máte potíže s ledvinami nebo zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, před zahájením léčby přípravkem DOCETAXEL KABI informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

Přípravek DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu, máte epilepsii nebo poruchu funkce jater. Viz také „DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)“ níže.

Další léčivé přípravky a přípravek DOCETAXEL KABI

Množství alkoholu v tomto léku může ovlivnit účinky jiných léků. Poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte jiné léky.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

Porad'te se se svým lékařem dříve, než je Vám podán jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, NESMÍ Vám být přípravek DOCETAXEL KABI podán, pokud to není výslovně stanoveno lékařem.

Vzhledem k tomu, že DOCETAXEL KABI může poškodit nenarozené dítě, nesmíte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem otěhotnět a 2 měsíce po jejím ukončení a musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, musíte okamžitě informovat svého lékaře.

Během léčby přípravkem DOCETAXEL KABI nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem DOCETAXEL KABI, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Množství alkoholu v tomto léku může zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit, používat nástroje a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřid'te, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 395 mg alkoholu (ethanolu) v každém 1 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávky odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto přípravku pravděpodobně ovlivní děti. Tyto účinky mohou zahrnovat ospalost a změny v chování. Může to také ovlivnit jejich schopnost soustředit se a účastnit se fyzického cvičení činnosti.

Pokud máte problémy s epilepsií nebo játry, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste závislí na alkoholu, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

DOCETAXEL KABI obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Polysorbáty mohou mít vliv na játra.

Pokud máte onemocnění jater, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a celkovém stavu. Lékař spočítá plochu povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²) a určí dávku, která Vám má být podána.

Způsob a cesta podání

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podán infuzí do žíly (intravenózní, nitrožilní podání). Infuze Vám bude podávána po dobu přibližně jedné hodiny, po kterou budete v nemocnici.

Četnost podávání

Obvykle se infuze podává jednou za 3 týdny.

Lékař může dávku a četnost podávání změnit v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, celkovém stavu a Vaší odpovědi na přípravek DOCETAXEL KABI. Svého lékaře informujte obzvláště v případě průjmu, vředů v ústech, necitlivosti či mravenčení nebo horečky, a dejte mu výsledky svých krevních testů. Tyto informace mu umožní rozhodnout, zda je třeba snížit dávku. 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 přínosy této léčby.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek DOCETAXEL KABI podávaný samostatně jsou: snížení počtu červených nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, pocit na zvracení, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava.

Závažnost nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI se může zvýšit, je-li přípravek DOCETAXEL KABI podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky.

Během infuze podávané v nemocnici se mohou vyskytnout alergické reakce (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- zrudnutí, kožní reakce, svědění
- svírání na hrudi; dušnost
- horečka nebo zimnice
- bolest zad
- nízký krevní tlak.

Mohou se objevit i závažnější reakce.

Jestliže jste v minulosti prodělal(a) alergickou reakci na paklitaxel, může dojít k alergické reakci i na docetaxel. Tato alergická reakce může být mnohem závažnější.

Zdravotníci budou v průběhu léčby pečlivě sledovat Váš stav. Jestliže si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě je informujte.

Mezi infuzemi přípravku DOCETAXEL KABI se mohou objevit následující nežádoucí účinky, přičemž četnost jejich výskytu se může lišit v závislosti na kombinaci léčivých přípravků, které Vám jsou podávány.

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

- infekce, pokles počtu červených (anemie) nebo bílých krvinek (ty jsou důležité pro boj s infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte okamžitě informovat svého lékaře
- alergické reakce popsané výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- necitlivost, mravenčení nebo bolest v kloubech či svalích
- bolest hlavy
- porucha chuti
- zánět očí nebo zvýšené slzení očí
- otok způsobený porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční nevolnost včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- zažívací potíže
- ztráta vlasů: ve většině případů dojde k obnově normálního růstu vlasů. V některých případech (četnost není známa) byla pozorována trvalá ztráta vlasů.
- zčervenání a otok dlaní nebo chodidel, které mohou vést k odloupání kůže (může se projevit rovněž na pažích, tváři nebo 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
- infekce horních cest dýchacích.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- kandidóza ústní dutiny (druh plísňového onemocnění)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- závratě
- porucha sluchu
- snížení krevního tlaku; nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- srdeční selhání
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- potíže s polykáním nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- mdloby
- v místě vpichu kožní reakce, flebitida (zánět žíly) nebo otok
- krevní sraženiny
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, který může vést k úmrtí (frekvence není známa); protržení střeva.

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- 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 (ozařováním))
- 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 a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů).
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce.
- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo 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 přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Injekční lahvičku použijte okamžitě po jejím otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek.

Léčivý přípravek použijte okamžitě, jakmile je přidán do infuzního vaku. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, včetně jedné hodiny, po kterou je infuze podávána.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

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 DOCETAXEL KABI obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol (viz bod 2) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

Jak DOCETAXEL KABI vypadá a co obsahuje toto balení

DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

6ml čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla (třídy I) uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a zeleným hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem, obsahující 1 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku s 1 ml koncentrátu (20 mg docetaxelu).

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU PŘI POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu dříve, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI infuzní roztok připravovat.

Doporučení týkající se bezpečného zacházení

Docetaxel je cytostatikum a, stejně jako u jiných potenciálně toxických látek, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoku. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud by došlo ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku přípravku DOCETAXEL KABI s kůží, ihned ji umyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, sliznici okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Příprava intravenózního podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto lékem (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

- Každou injekční lahvičku k jednorázovému použití je třeba použít okamžitě po otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Například k získání dávky 140 mg docetaxelu je třeba 7 ml docetaxelu, koncentrátu pro infuzní roztok.
- Pomocí kalibrované injekční stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

- Následně vstříkněte jednorázově (jedním vpichem) do 250ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.
- Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/ředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.
Po přidání do infuzního vaku dle návodu je infuzní roztok docetaxelu stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25 °C. Má se použít do 6 hodin (včetně jedné hodiny intravenózní aplikace infuze).
Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.
- Stejně jako všechny parenterální přípravky je před použitím třeba infuzní roztok pečlivě prohlédnout, přičemž roztoky obsahující sraženinu je třeba zlikvidovat.

Likvidace

Veškeré materiály použité k ředění a podávání musí být standardním způsobem zlikvidovány. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace: informace pro pacienta

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, 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 přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat
3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek se nazývá DOCETAXEL KABI a jeho běžný název je docetaxel. Docetaxel je látka, která je odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel patří do skupiny protinádorových léků nazývaných taxoidy.

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, určitých forem rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, žaludku nebo rakoviny hlavy a krku:

- K léčbě pokročilé rakoviny prsu může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- K léčbě časných stádií rakoviny prsu s postižením lymfatických (mízních) uzlin nebo bez něj může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- K léčbě rakoviny plic může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou.
- K léčbě karcinomu prostaty se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- K léčbě metastazující rakoviny žaludku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.
- K léčbě rakoviny hlavy a krku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat

Nepoužívejte přípravek DOCETAXEL KABI

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku DOCETAXEL KABI (uvedené v kapitole 6).
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte těžké onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každým podáním přípravku DOCETAXEL KABI Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro podání přípravku DOCETAXEL KABI máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek by u Vás v souvislosti s léčbou mohlo dojít k výskytu horečky a infekcí.

Pokud pociťujete bolest nebo citlivost břicha, máte průjem, krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo horečku, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Tyto příznaky mohou být prvními známkami závažné otravy trávicího traktu, která může být smrtelná. Váš lékař bude muset situaci ihned řešit.

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.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste při předchozí léčbě paklitaxelem měl(a) alergickou reakci.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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 den před léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI a jeden až dva dny po ní, užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, např. dexamethasonu (užívá se ústy), aby se snížily určité nežádoucí účinky, které se po podání infuze přípravku DOCETAXEL KABI mohou objevit. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou nebo nárůst tělesné hmotnosti).

Během léčby Vám mohou být podány další léčivé přípravky určené k udržení správné hladiny krvinek.

V souvislosti s léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní postulózy (AGEP):

- SJS/TEN příznaky mohou zahrnovat výsev puchýřů, olupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- AGEP příznaky mohou zahrnovat červenou, šupinatou rozsáhlou vyrážku s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou.

Pokud se u Vás rozvinou závažné kožní reakce nebo některé příznaky uvedené výše, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

Pokud máte potíže s ledvinami nebo zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, před zahájením léčby přípravkem DOCETAXEL KABI informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

Přípravek DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poradte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu, máte epilepsii nebo poruchu funkce jater. Viz také „DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)“ níže.

Další léčivé přípravky a přípravek DOCETAXEL KABI

Množství alkoholu v tomto léku může ovlivnit účinky jiných léků. Poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte jiné léky.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

Porad'te se se svým lékařem dříve, než je Vám podán jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, NESMÍ Vám být přípravek DOCETAXEL KABI podán, pokud to není výslovně stanoveno lékařem.

Vzhledem k tomu, že DOCETAXEL KABI může poškodit nenarozené dítě, nesmíte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení otěhotnět a musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, musíte okamžitě informovat svého lékaře.

Během léčby přípravkem DOCETAXEL KABI nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem DOCETAXEL KABI, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Množství alkoholu v tomto léku může zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit, používat nástroje a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřid'te, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,58 g alkoholu (ethanolu) v 4 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávky odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto přípravku pravděpodobně ovlivní děti. Tyto účinky mohou zahrnovat ospalost a změny v chování. Může to také ovlivnit jejich schopnost soustředit se a účastnit se fyzického cvičení činnosti.

Pokud máte problémy s epilepsií nebo játry, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste závislí na alkoholu, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

DOCETAXEL KABI obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Polysorbáty mohou mít vliv na játra.

Pokud máte onemocnění jater, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a celkovém stavu. Lékař spočítá plochu povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²) a určí dávku, která Vám má být podána.

Způsob a cesta podání

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podán infuzí do žíly (intravenózní, nitrožilní podání). Infuze Vám bude podávána po dobu přibližně jedné hodiny, po kterou budete v nemocnici.

Četnost podávání

Obvykle se infuze podává jednou za 3 týdny.

Lékař může dávku a četnost podávání změnit v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, celkovém stavu a Vaší odpovědi na přípravek DOCETAXEL KABI. Svého lékaře informujte obzvláště v případě průjmu, vředů v ústech, necitlivosti či mravenčení nebo horečky, a dejte mu výsledky svých krevních testů. Tyto informace mu umožní rozhodnout, zda je třeba snížit dávku. 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 přínosy této léčby.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek DOCETAXEL KABI podávaný samostatně jsou: snížení počtu červených nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, pocit na zvracení, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava.

Závažnost nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI se může zvýšit, je-li přípravek DOCETAXEL KABI podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky.

Během infuze podávané v nemocnici se mohou vyskytnout alergické reakce (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- zrudnutí, kožní reakce, svědění
- svírání na hrudi; dušnost
- horečka nebo zimnice
- bolest zad
- nízký krevní tlak.

Mohou se objevit i závažnější reakce.

Jestliže jste v minulosti prodělal(a) alergickou reakci na paklitaxel, může dojít k alergické reakci i na docetaxel. Tato alergická reakce může být mnohem závažnější.

Zdravotníci budou v průběhu léčby pečlivě sledovat Váš stav. Jestliže si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě je informujte.

Mezi infuzemi přípravku DOCETAXEL KABI se mohou objevit následující nežádoucí účinky, přičemž četnost jejich výskytu se může lišit v závislosti na kombinaci léčivých přípravků, které Vám jsou podávány.

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

- infekce, pokles počtu červených (anemie) nebo bílých krvinek (ty jsou důležité pro boj s infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte okamžitě informovat svého lékaře
- alergické reakce popsané výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- necitlivost, mravenčení nebo bolest v kloubech či svalích
- bolest hlavy
- porucha chuti
- zánět očí nebo zvýšené slzení očí
- otok způsobený porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční nevolnost včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpy
- bolest břicha
- zažívací potíže
- ztráta vlasů: ve většině případů dojde k obnově normálního růstu vlasů. V některých případech (četnost není známa) byla pozorována trvalá ztráta vlasů.
- zčervenání a otok dlaní nebo chodidel, které mohou vést k odloupání kůže (může se projevit rovněž na pažích, tváři nebo 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
- infekce horních cest dýchacích.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- kandidóza ústní dutiny (druh plísňového onemocnění)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- závratě
- porucha sluchu
- snížení krevního tlaku; nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- srdeční selhání
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- potíže s polykáním nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- mdloby
- v místě vpichu kožní reakce, flebitida (zánět žíly) nebo otok
- krevní sraženiny
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, který může vést k úmrtí (frekvence není známa); protržení střeva.

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- 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 (ozařováním))
- 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 a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů).
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce.
- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo 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 přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Injekční lahvičku použijte okamžitě po jejím otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek.

Léčivý přípravek použijte okamžitě, jakmile je přidán do infuzního vaku. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, včetně jedné hodiny, po kterou je infuze podávána.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

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 DOCETAXEL KABI obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol (viz bod 2) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

Jak DOCETAXEL KABI vypadá a co obsahuje toto balení

DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

6ml čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla (třídy I) uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a modrým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem, obsahující 4 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 4 ml koncentrátu (80 mg docetaxelu).

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU PŘI POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu dříve než začnete přípravek DOCETAXEL KABI infuzní roztok připravovat.

Doporučení týkající se bezpečného zacházení

Docetaxel je cytostatikum a, stejně jako u jiných potenciálně toxických látek, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoku. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud by došlo ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku přípravku DOCETAXEL KABI s kůží, ihned ji umyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, sliznici okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Příprava intravenózního podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto lékem (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

- Každou injekční lahvičku k jednorázovému použití je třeba použít okamžitě po otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Například k získání dávky 140 mg docetaxelu je třeba 7 ml docetaxelu, koncentrátu pro infuzní roztok.
- Pomocí kalibrované injekční stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

- Následně vstříkněte jednorázově (jedním vpichem) do 250ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.
- Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně otáčivým pohybem
- Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/ředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.
Po přidání do infuzního vaku dle návodu je infuzní roztok docetaxelu stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Má se použít do 6 hodin (včetně jedné hodiny intravenózní aplikace infuze).
Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.
- Stejně jako všechny parenterální přípravky je před použitím třeba infuzní roztok pečlivě prohlédnout, přičemž roztoky obsahující sraženinu je třeba zlikvidovat.

Likvidace

Veškeré materiály použité k ředění a podávání musí být standardním způsobem zlikvidovány. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace: informace pro pacienta

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, 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 přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat
3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek se nazývá DOCETAXEL KABI a jeho běžný název je docetaxel. Docetaxel je látka, která je odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel patří do skupiny protinádorových léků nazývaných taxoidy.

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, určitých forem rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, žaludku nebo rakoviny hlavy a krku:

- K léčbě pokročilé rakoviny prsu může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- K léčbě časných stádií rakoviny prsu s postižením lymfatických (mízních) uzlin nebo bez něj může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- K léčbě rakoviny plic může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou.
- K léčbě karcinomu prostaty se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- K léčbě metastazující rakoviny žaludku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.
- K léčbě rakoviny hlavy a krku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat

Nepoužívejte přípravek DOCETAXEL KABI

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku DOCETAXEL KABI (uvedené v kapitole 6).
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte těžké onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každým podáním přípravku DOCETAXEL KABI Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro podání přípravku DOCETAXEL KABI máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek by u Vás v souvislosti s léčbou mohlo dojít k výskytu horečky a infekcí.

Pokud pociťujete bolest nebo citlivost břicha, máte průjem, krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo horečku, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Tyto příznaky mohou být prvními známkami závažné otravy trávicího traktu, která může být smrtelná. Váš lékař bude muset situaci ihned řešit.

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.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste při předchozí léčbě paklitaxelem měl(a) alergickou reakci.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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 den před léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI a jeden až dva dny po ní, užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, např. dexamethasonu (užívá se ústy), aby se snížily určité nežádoucí účinky, které se po podání infuze přípravku DOCETAXEL KABI mohou objevit. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou nebo nárůst tělesné hmotnosti).

Během léčby Vám mohou být podány další léčivé přípravky určené k udržení správné hladiny krvinek.

V souvislosti s léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní postulózy (AGEP):

- SJS/TEN příznaky mohou zahrnovat výsev puchýřů, olupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- AGEP příznaky mohou zahrnovat červenou, šupinatou rozsáhlou vyrážku s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou.

Pokud se u Vás rozvinou závažné kožní reakce nebo některé příznaky uvedené výše, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

Pokud máte potíže s ledvinami nebo zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, před zahájením léčby přípravkem DOCETAXEL KABI informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

Přípravek DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poraďte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu, máte epilepsii nebo poruchu funkce jater. Viz také „DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)“ níže.

Další léčivé přípravky a přípravek DOCETAXEL KABI

Množství alkoholu v tomto léku může ovlivnit účinky jiných léků. Poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte jiné léky.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

Porad'te se se svým lékařem dříve, než je Vám podán jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, NESMÍ Vám být přípravek DOCETAXEL KABI podán, pokud to není výslovně stanoveno lékařem.

Vzhledem k tomu, že DOCETAXEL KABI může poškodit nenarozené dítě, nesmíte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení otěhotnět a musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, musíte okamžitě informovat svého lékaře.

Během léčby přípravkem DOCETAXEL KABI nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem DOCETAXEL KABI, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Množství alkoholu v tomto léku může zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit, používat nástroje a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřid'te, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,37 g alkoholu (ethanolu) v 6 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávky odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto přípravku pravděpodobně ovlivní děti. Tyto účinky mohou zahrnovat ospalost a změny v chování. Může to také ovlivnit jejich schopnost soustředit se a účastnit se fyzického cvičení činnosti.

Pokud máte problémy s epilepsií nebo játry, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste závislí na alkoholu, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

DOCETAXEL KABI obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Polysorbáty mohou mít vliv na játra.

Pokud máte onemocnění jater, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a celkovém stavu. Lékař spočítá plochu povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²) a určí dávku, která Vám má být podána.

Způsob a cesta podání

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podán infuzí do žíly (intravenózní, nitrožilní podání). Infuze Vám bude podávána po dobu přibližně jedné hodiny, po kterou budete v nemocnici.

Četnost podávání

Obvykle se infuze podává jednou za 3 týdny.

Lékař může dávku a četnost podávání změnit v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, celkovém stavu a Vaší odpovědi na přípravek DOCETAXEL KABI. Svého lékaře informujte obzvláště v případě průjmu, vředů v ústech, necitlivosti či mravenčení nebo horečky, a dejte mu výsledky svých krevních testů. Tyto informace mu umožní rozhodnout, zda je třeba snížit dávku. 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 přínosy této léčby.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek DOCETAXEL KABI podávaný samostatně jsou: snížení počtu červených nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, pocit na zvracení, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava.

Závažnost nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI se může zvýšit, je-li přípravek DOCETAXEL KABI podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky.

Během infuze podávané v nemocnici se mohou vyskytnout alergické reakce (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- zrudnutí, kožní reakce, svědění
- svírání na hrudi; dušnost
- horečka nebo zimnice
- bolest zad
- nízký krevní tlak.

Mohou se objevit i závažnější reakce.

Jestliže jste v minulosti prodělal(a) alergickou reakci na paklitaxel, může dojít k alergické reakci i na docetaxel. Tato alergická reakce může být mnohem závažnější.

Zdravotníci budou v průběhu léčby pečlivě sledovat Váš stav. Jestliže si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě je informujte.

Mezi infuzemi přípravku DOCETAXEL KABI se mohou objevit následující nežádoucí účinky, přičemž četnost jejich výskytu se může lišit v závislosti na kombinaci léčivých přípravků, které Vám jsou podávány.

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

- infekce, pokles počtu červených (anemie) nebo bílých krvinek (ty jsou důležité pro boj s infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte okamžitě informovat svého lékaře
- alergické reakce popsané výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- necitlivost, mravenčení nebo bolest v kloubech či svalech
- bolest hlavy
- porucha chuti
- zánět očí nebo zvýšené slzení očí
- otok způsobený porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční nevolnost včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpy
- bolest břicha
- zažívací potíže
- ztráta vlasů: ve většině případů dojde k obnově normálního růstu vlasů. V některých případech (četnost není známa) byla pozorována trvalá ztráta vlasů.
- zčervenání a otok dlaní nebo chodidel, které mohou vést k odloupání kůže (může se projevit rovněž na pažích, tváři nebo 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
- infekce horních cest dýchacích.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- kandidóza ústní dutiny (druh plísňového onemocnění)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- závratě
- porucha sluchu
- snížení krevního tlaku; nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- srdeční selhání
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- potíže s polykáním nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- mdloby
- v místě vpichu, kožní reakce, flebitida (zánět žíly) nebo otok
- krevní sraženiny
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, který může vést k úmrtí (frekvence není známa); protržení střeva.

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- 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 (ozařováním))
- 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 a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů).
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce.
- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně Vašich kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo 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 přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Injekční lahvičku použijte okamžitě po jejím otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek.

Léčivý přípravek použijte okamžitě, jakmile je přidán do infuzního vaku. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, včetně jedné hodiny, po kterou je infuze podávána.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

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 DOCETAXEL KABI obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol (viz bod 2) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

Jak DOCETAXEL KABI vypadá a co obsahuje toto balení

DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

6ml čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla (třídy I) uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a červeným hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem, obsahující 6 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 6 ml koncentrátu (120 mg docetaxelu).

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU PŘI POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl/a celý obsah tohoto návodu dříve než začnete přípravek DOCETAXEL KABI infuzní roztok připravovat.

Doporučení týkající se bezpečného zacházení

Docetaxel je cytostatikum a, stejně jako u jiných potenciálně toxických látek, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoku. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud by došlo ke kontaktu koncentráту nebo infuzního roztoku přípravku DOCETAXEL KABI s kůží, ihned ji umyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, sliznici okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Příprava intravenózního podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto lékem (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

- Každou injekční lahvičku k jednorázovému použití je třeba použít okamžitě po otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentráту pro infuzní roztok. Například, k získání dávky 140 mg docetaxelu je třeba 7 ml docetaxelu koncentráту pro infuzní roztok.
- Pomocí kalibrované injekční stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentráту pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

- Následně vstříkněte jednorázově (jedním vpichem) do 250ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.
- Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/ředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.
Po přidání do infuzního vaku dle návodu je infuzní roztok docetaxelu stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Má se použít do 6 hodin (včetně jedné hodiny intravenózní aplikace infuze).
Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.
- Stejně jako všechny parenterální přípravky, je před použitím třeba infuzní roztok pečlivě prohlédnout, přičemž roztoky obsahující sraženinu je třeba zlikvidovat.

Likvidace

Veškeré materiály použité k ředění a podávání musí být standardním způsobem zlikvidovány. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace: informace pro pacienta

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, 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 přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat
3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek se nazývá DOCETAXEL KABI a jeho běžný název je docetaxel. Docetaxel je látka, která je odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel patří do skupiny protinádorových léků nazývaných taxoidy.

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám byl lékařem předepsán k léčbě karcinomu prsu, určitých forem rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, žaludku nebo rakoviny hlavy a krku:

- K léčbě pokročilé rakoviny prsu může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- K léčbě časných stádií rakoviny prsu s postižením lymfatických (mízních) uzlin nebo bez něj může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- K léčbě rakoviny plic může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou.
- K léčbě karcinomu prostaty se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- K léčbě metastazující rakoviny žaludku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.
- K léčbě rakoviny hlavy a krku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat

Nepoužívejte přípravek DOCETAXEL KABI

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku DOCETAXEL KABI (uvedené v kapitole 6).
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte těžké onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každým podáním přípravku DOCETAXEL KABI Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro podání přípravku DOCETAXEL KABI máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek by u Vás v souvislosti s léčbou mohlo dojít k výskytu horečky a infekcí.

Pokud pociťujete bolest nebo citlivost břicha, máte průjem, krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo horečku, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Tyto příznaky mohou být prvními známkami závažné otravy trávicího traktu, která může být smrtelná. Váš lékař bude muset situaci ihned řešit.

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.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste při předchozí léčbě paklitaxelem měl(a) alergickou reakci.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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 den před léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI a jeden až dva dny po ní, užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, např. dexamethasonu (užívá se ústy), aby se snížily určité nežádoucí účinky, které se po podání infuze přípravku DOCETAXEL KABI mohou objevit. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou nebo nárůst tělesné hmotnosti).

Během léčby Vám mohou být podány další léčivé přípravky určené k udržení správné hladiny krvinek.

V souvislosti s léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní postulózy (AGEP):

- SJS/TEN příznaky mohou zahrnovat výsev puchýřů, olupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.

- AGEP příznaky mohou zahrnovat červenou, šupinatou rozsáhlou vyrážku s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou.

Pokud se u Vás rozvinou závažné kožní reakce nebo některé příznaky uvedené výše, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

Pokud máte potíže s ledvinami nebo zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, před zahájením léčby přípravkem DOCETAXEL KABI informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

Přípravek DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poraďte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu, máte epilepsii nebo poruchu funkce jater. Viz také „DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)“ níže.

Další léčivé přípravky a přípravek DOCETAXEL KABI

Množství alkoholu v tomto léku může ovlivnit účinky jiných léků. Poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte jiné léky.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

Porad'te se se svým lékařem dříve, než je Vám podán jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, NESMÍ Vám být přípravek DOCETAXEL KABI podán, pokud to není výslovně stanoveno lékařem.

Vzhledem k tomu, že DOCETAXEL KABI může poškodit nenarozené dítě, nesmíte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení otěhotnět a musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, musíte okamžitě informovat svého lékaře.

Během léčby přípravkem DOCETAXEL KABI nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem DOCETAXEL KABI, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Množství alkoholu v tomto léku může zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit, používat nástroje a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřid'te, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,16 g alkoholu (ethanolu) v 8 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávky odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto přípravku pravděpodobně ovlivní děti. Tyto účinky mohou zahrnovat ospalost a změny v chování. Může to také ovlivnit jejich schopnost soustředit se a účastnit se fyzického cvičení činnosti.

Pokud máte problémy s epilepsií nebo játry, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste závislí na alkoholu, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

DOCETAXEL KABI obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Polysorbáty mohou mít vliv na játra.

Pokud máte onemocnění jater, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a celkovém stavu. Lékař spočítá plochu povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²) a určí dávku, která Vám má být podána.

Způsob a cesta podání

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podán infuzí do žíly (intravenózní/nitrožilní podání). Infuze Vám bude podávána po dobu přibližně jedné hodiny, po kterou budete v nemocnici.

Četnost podávání

Obvykle se infuze podává jednou za 3 týdny.

Lékař může dávku a četnost podávání změnit v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, celkovém stavu a Vaší odpovědi na přípravek DOCETAXEL KABI. Svého lékaře informujte obzvláště v případě průjmu, vředů v ústech, necitlivosti či mravenčení nebo horečky, a dejte mu výsledky svých krevních testů. Tyto informace mu umožní rozhodnout, zda je třeba snížit dávku. 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 přínosy této léčby.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek DOCETAXEL KABI podávaný samostatně jsou: snížení počtu červených nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, pocit na zvracení, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava.

Závažnost nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI se může zvýšit je-li přípravek DOCETAXEL KABI podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky.

Během infuze podávané v nemocnici se mohou vyskytnout alergické reakce (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- zrudnutí, kožní reakce, svědění
- svírání na hrudi; dušnost
- horečka nebo zimnice
- bolest zad
- nízký krevní tlak.

Mohou se objevit i závažnější reakce.

Jestliže jste v minulosti prodělal(a) alergickou reakci na paklitaxel, může dojít k alergické reakci i na docetaxel. Tato alergická reakce může být mnohem závažnější.

Zdravotníci budou v průběhu léčby pečlivě sledovat Váš stav. Jestliže si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě je informujte.

Mezi infuzemi přípravku DOCETAXEL KABI se mohou objevit následující nežádoucí účinky, přičemž četnost jejich výskytu se může lišit v závislosti na kombinaci léčivých přípravků, které Vám jsou podávány.

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

- infekce, pokles počtu červených (anemie) nebo bílých krvinek (ty jsou důležité pro boj s infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte okamžitě informovat svého lékaře
- alergické reakce popsané výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- necitlivost, mravenčení nebo bolest v kloubech či svalích
- bolest hlavy
- porucha chuti
- zánět očí nebo zvýšené slzení očí
- otok způsobený porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční nevolnost včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpy
- bolest břicha
- zažívací potíže
- ztráta vlasů: ve většině případů dojde k obnově normálního růstu vlasů. V některých případech (četnost není známa) byla pozorována trvalá ztráta vlasů.
- zčervenání a otok dlaní nebo chodidel, které mohou vést k odloupání kůže (může se projevit rovněž na pažích, tváři nebo 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
- infekce horních cest dýchacích.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- kandidóza ústní dutiny (druh plísňového onemocnění)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- závratě
- porucha sluchu
- snížení krevního tlaku; nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- srdeční selhání
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- potíže s polykáním nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- mdloby
- v místě vpichu, kožní reakce, flebitida (zánět žíly) nebo otok
- krevní sraženiny.
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, který může vést k úmrtí (frekvence není známa); protržení střeva.

Četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- 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 (ozařováním))
- 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 a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů).
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce.
- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod otekou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo 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 přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Injekční lahvičku použijte okamžitě po jejím otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek.

Léčivý přípravek použijte okamžitě, jakmile je přidán do infuzního vaku. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, včetně jedné hodiny, po kterou je infuze podávána.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

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 DOCETAXEL KABI obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol (viz bod 2) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

Jak DOCETAXEL KABI vypadá a co obsahuje toto balení

DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

10 ml čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla (třídy I) uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a žlutým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem a obsahující 8 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 8 ml koncentrátu (160 mg docetaxelu).

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU PŘI POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu dříve, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI infuzní roztok připravovat.

Doporučení týkající se bezpečného zacházení

Docetaxel je cytostatikum a, stejně jako u jiných potenciálně toxických látek, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoku. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud by došlo ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku přípravku DOCETAXEL KABI s kůží, ihned ji umyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, sliznici okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Příprava intravenózního podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto lékem (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

- Každou injekční lahvičku k jednorázovému použití je třeba použít okamžitě po otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Například, k získání dávky 140 mg docetaxelu je třeba 7 ml docetaxelu koncentrátu pro infuzní roztok.
- Pomocí kalibrované injekční stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

- Následně vstříkněte jednorázově (jedním vpichem) do 250ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.
- Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/ředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Po přidání do infuzního vaku dle návodu je infuzní roztok docetaxelu stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Má se použít do 6 hodin (včetně jedné hodiny intravenózní aplikace infuze). Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.
- Stejně jako všechny parenterální přípravky je před použitím třeba infuzní roztok pečlivě prohlédnout, přičemž roztoky obsahující sraženinu je třeba zlikvidovat.

Likvidace

Veškeré materiály použité k ředění a podávání musí být standardním způsobem zlikvidovány. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace: informace pro pacienta

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, 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 přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat
3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DOCETAXEL KABI a k čemu se používá

Tento léčivý přípravek se nazývá DOCETAXEL KABI a jeho běžný název je docetaxel. Docetaxel je látka, která je odvozena z jehličí tisu.

Docetaxel patří do skupiny protinádorových léků nazývaných taxoidy.

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, určitých forem rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, žaludku nebo rakoviny hlavy a krku:

- K léčbě pokročilé rakoviny prsu může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- K léčbě časných stádií rakoviny prsu s postižením lymfatických (mízních) uzlin nebo bez něj může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- K léčbě rakoviny plic může být přípravek DOCETAXEL KABI podáván samostatně nebo v kombinaci s cisplatinou.
- K léčbě karcinomu prostaty se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- K léčbě metastazující rakoviny žaludku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.
- K léčbě rakoviny hlavy a krku se přípravek DOCETAXEL KABI podává v kombinaci s cisplatinou nebo fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DOCETAXEL KABI používat

Nepoužívejte přípravek DOCETAXEL KABI

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku DOCETAXEL KABI (uvedené v kapitole 6).
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte těžké onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každým podáním přípravku DOCETAXEL KABI Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro podání přípravku DOCETAXEL KABI máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek by u Vás v souvislosti s léčbou mohlo dojít k výskytu horečky a infekcí.

Pokud pociťujete bolest nebo citlivost břicha, máte průjem, krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo horečku, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Tyto příznaky mohou být prvními známkami závažné otravy trávicího traktu, která může být smrtelná. Váš lékař bude muset situaci ihned řešit.

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.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste při předchozí léčbě paklitaxelem měl(a) alergickou reakci.

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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 den před léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI a jeden až dva dny po ní, užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, např. dexamethasonu (užívá se ústy), aby se snížily určité nežádoucí účinky, které se po podání infuze přípravku DOCETAXEL KABI mohou objevit. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou nebo nárůst tělesné hmotnosti).

Během léčby Vám mohou být podány další léčivé přípravky určené k udržení správné hladiny krvinek.

V souvislosti s léčbou přípravkem DOCETAXEL KABI byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní postulózy (AGEP):

- SJS/TEN příznaky mohou zahrnovat výsev puchýřů, olupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- AGEP příznaky mohou zahrnovat červenou, šupinatou rozsáhlou vyrážku s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou.

Pokud se u Vás rozvinou závažné kožní reakce nebo některé příznaky uvedené výše, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

Pokud máte potíže s ledvinami nebo zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, před zahájením léčby přípravkem DOCETAXEL KABI informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

Přípravek DOCETAXEL KABI obsahuje alkohol. Poraďte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu, máte epilepsii nebo poruchu funkce jater. Viz také „DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)“ níže.

Další léčivé přípravky a přípravek DOCETAXEL KABI

Množství alkoholu v tomto léku může ovlivnit účinky jiných léků. Poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte jiné léky.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

Porad'te se se svým lékařem dříve, než je Vám podán jakýkoliv lék.

Jestliže jste těhotná, NESMÍ Vám být přípravek DOCETAXEL KABI podán, pokud to není výslovně stanoveno lékařem.

Vzhledem k tomu, že DOCETAXEL KABI může poškodit nenarozené dítě, nesmíte v průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení otěhotnět a musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, musíte okamžitě informovat svého lékaře.

Během léčby přípravkem DOCETAXEL KABI nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem DOCETAXEL KABI, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Množství alkoholu v tomto léku může zhoršit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit, používat nástroje a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neříd'te, nepoužívejte nástroje a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

DOCETAXEL KABI obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,55 g alkoholu (ethanolu) v 9 ml, což odpovídá 39,5% w/v. Množství v 9ml dávky odpovídá 88,9 ml piva nebo 35,6 ml vína.

Alkohol v tomto přípravku pravděpodobně ovlivní děti. Tyto účinky mohou zahrnovat ospalost a změny v chování. Může to také ovlivnit jejich schopnost soustředit se a účastnit se fyzického cvičení činnosti.

Pokud máte problémy s epilepsií nebo játry, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste závislí na alkoholu, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

DOCETAXEL KABI obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 520 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Polysorbáty mohou mít vliv na játra.

Pokud máte onemocnění jater, požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka.

Informujte svého lékaře, pokud máte nějaké známé alergie.

3. Jak se přípravek DOCETAXEL KABI používá

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

Obvyklá dávka

Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a celkovém stavu. Lékař spočítá plochu povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²) a určí dávku, která Vám má být podána.

Způsob a cesta podání

Přípravek DOCETAXEL KABI Vám bude podán infuzí do žíly (intravenózní, nitrožilní podání). Infuze Vám bude podávána po dobu přibližně jedné hodiny, po kterou budete v nemocnici.

Četnost podávání

Obvykle se infuze podává jednou za 3 týdny.

Lékař může dávku a četnost podávání změnit v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, celkovém stavu a Vaší odpovědi na přípravek DOCETAXEL KABI. Svého lékaře informujte obzvláště v případě průjmu, vředů v ústech, necitlivosti či mravenčení nebo horečky, a dejte mu výsledky svých krevních testů. Tyto informace mu umožní rozhodnout, zda je třeba snížit dávku. 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 přínosy této léčby.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na přípravek DOCETAXEL KABI podávaný samostatně jsou: snížení počtu červených nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, pocit na zvracení, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava.

Závažnost nežádoucích účinků přípravku DOCETAXEL KABI se může zvýšit je-li přípravek DOCETAXEL KABI podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky.

Během infuze podávané v nemocnici se mohou vyskytnout alergické reakce (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- zrudnutí, kožní reakce, svědění
- svírání na hrudi; dušnost
- horečka nebo zimnice
- bolest zad
- nízký krevní tlak.

Mohou se objevit i závažnější reakce.

Jestliže jste v minulosti prodělal(a) alergickou reakci na paklitaxel, může dojít k alergické reakci i na docetaxel. Tato alergická reakce může být mnohem závažnější.

Zdravotníci budou v průběhu léčby pečlivě sledovat Váš stav. Jestliže si všimnete jakéhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě je informujte.

Mezi infuzemi přípravku DOCETAXEL KABI se mohou objevit následující nežádoucí účinky, přičemž četnost jejich výskytu se může lišit v závislosti na kombinaci léčivých přípravků, které Vám jsou podávány.

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

- infekce, pokles počtu červených (anemie) nebo bílých krvinek (ty jsou důležité pro boj s infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte okamžitě informovat svého lékaře
- alergické reakce popsané výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- necitlivost, mravenčení nebo bolest v kloubech či svalech
- bolest hlavy
- porucha chuti
- zánět očí nebo zvýšené slzení očí
- otok způsobený porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční nevolnost včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpy
- bolest břicha
- zažívací potíže
- ztráta vlasů: ve většině případů dojde k obnově normálního růstu vlasů. V některých případech (četnost není známa) byla pozorována trvalá ztráta vlasů.
- zčervenání a otok dlaní nebo chodidel, které mohou vést k odloupání kůže (může se projevit rovněž na pažích, tváři nebo 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
- infekce horních cest dýchacích.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- kandidóza ústní dutiny (druh plísňového onemocnění)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- závrať
- porucha sluchu
- snížení krevního tlaku; nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- srdeční selhání
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- potíže s polykáním nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšení jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- mdloby
- v místě vpichu, kožní reakce, flebitida (zánět žíly) nebo otok
- krevní sraženiny.

- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1000):

- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, který může vést k úmrtí (frekvence není známa); protržení střeva.

Četnost není známá (z dostupných údajů nelze určit):

- 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(ozařováním))
- 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 a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů).
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravdivý a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce.
- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo 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 přípravek DOCETAXEL KABI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici za EXP a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Injekční lahvičku použijte okamžitě po jejím otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/naředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek.

Léčivý přípravek použijte okamžitě, jakmile je přidán do infuzního vaku. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, včetně jedné hodiny, po kterou je infuze podávána.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

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 DOCETAXEL KABI obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol (viz bod 2) a bezvodá kyselina citronová (k úpravě pH).

Jak DOCETAXEL KABI vypadá a co obsahuje toto balení

DOCETAXEL KABI koncentrát pro infuzní roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

10ml čirá, bezbarvá injekční lahvička ze skla (třídy I) uzavřená flurotekovou pryžovou zátkou a oranžovým hliníkovým odtrhovacím (flip-off) uzávěrem, obsahující 9 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 9 ml koncentrátu (180 mg docetaxelu).

Držitel rozhodnutí o registraci

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Německo

Výrobce

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD NA PŘÍPRAVU PŘI POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu dříve než začnete přípravek DOCETAXEL KABI infuzní roztok připravovat.

Doporučení týkající se bezpečného zacházení

Docetaxel je cytostatikum a, stejně jako u jiných potenciálně toxických látek, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoku. Doporučuje se používat rukavice.

Pokud by došlo ke kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku přípravku DOCETAXEL KABI s kůží, ihned ji umyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud by došlo ke kontaktu se sliznicemi, sliznici okamžitě a důkladně omyjte vodou.

Příprava intravenózního podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiný přípravek obsahující docetaxel, který se skládá ze 2 injekčních lahviček (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto lékem (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ přidání rozpouštědla a je připraven k přidání do infuzního roztoku.

- Každou injekční lahvičku k jednorázovému použití je třeba použít okamžitě po otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Pro získání potřebné dávky pro daného pacienta může být nutné použít více než jednu lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Například k získání dávky 140 mg docetaxelu je třeba 7 ml docetaxelu koncentrátu pro infuzní roztok.
- Pomocí kalibrované injekční stříkačky asepticky natáhněte potřebné množství koncentrátu pro infuzní roztok.

V injekční lahvičce přípravku DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml je koncentrace docetaxelu 20 mg/ml.

- Následně vstříkněte jednorázově (jedním vpichem) do 250ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5% roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud je požadovaná dávka větší než 190 mg, použijte větší objem infuzního vehikula, aby koncentrace docetaxelu nepřesáhla 0,74 mg/ml.
- Promíchejte infuzní vak nebo láhev ručně otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby rekonstituce/ředění bylo provedeno za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku dle návodu je infuzní roztok docetaxelu stabilní po dobu 6 hodin, je-li uchováván při teplotě do 25°C. Má se použít do 6 hodin (včetně jedné hodiny intravenózní aplikace infuze).

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, takže může během času krystalizovat. V případě výskytu krystalů nesmí být roztok použit a musí být zlikvidován.

- Stejně jako všechny parenterální přípravky je před použitím třeba infuzní roztok pečlivě prohlédnout, přičemž roztoky obsahující sraženinu je třeba zlikvidovat.

Likvidace

Veškeré materiály použité k ředění a podávání musí být standardním způsobem zlikvidovány. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.