

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docetaxel Mylan 20 mg/ 1 ml
koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (anhydricus). Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg .

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého ethanolu.

Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

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

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

U operabilního rakoviny prsu s negativními uzlinami je možné nasadit adjuvantní léčbu jen těm pacientkám, které splňují podmínky pro chemoterapii v souladu s mezinárodně uznávanými kritérii pro primární léčbu časného stádia rakoviny prsu (viz bod 5.1).

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

Docetaxel Mylan v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u něhož je prokázána overexprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

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

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

Adenokarcinom žaludku

Docetaxel Mylan v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroezofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

Docetaxel Mylan je v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem indikován k indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Doporučená dávka:

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomů žaludku a hlavy a krku je možno použít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexamethason 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF. U karcinomu prostaty je při současném podávání prednisonu nebo prednisolonu doporučena premedikace perorálním dexamethasonem 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Docetaxel je podáván v jednorázové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvanční léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaná v jednorázové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 500 mg/m² jednou za 3 týdny, 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii. Při léčbě v první linii je docetaxel v dávce 75 mg/m² podáván v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²).

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

Karcinom prostaty

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

Adenokarcinom žaludku

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

Karcinom hlavy a krku

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

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

Pro úpravu dávek cisplatinou a 5-fluorouracilu viz 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 k závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, má být dávkování docetaxelu sníženo 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 reaguje pacient stejně, má být léčba ukončena.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných, které měly pro karcinom prsu adjuvantní léčbu docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, má být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m² ve všech následujících cyklech (viz body 4.4 a 4.8). U nemocných se stomatitidou stupně 3 nebo 4 má být dávka redukována na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

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

V kombinaci s kapecitabinem

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i následně k epizodám komplikované neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie stupně 4 má být dávka docetaxelu snížena ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nemají být léčeni následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu > 1500 buněk/mm³ a trombocytů na hodnotu > 100 000 buněk/mm³. Pokud tyto toxicity přetrvávají, ukončete léčbu (viz bod 4.4).

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

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

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

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

Zvláštní skupiny

Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických dat u docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normy (HHN) a současným zvýšením alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek HHN doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu > HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy > 6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy. V pivotalní klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou pro pacienty s jaterní nedostatečností léčené docetaxelem v kombinaci k dispozici žádná data.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Docetaxel Mylan v léčbě nazofaryngeálního karcinomu u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let nebyla stanovena. U pediatrické populace není použití přípravku Docetaxel Mylan relevantní v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku nezahrnující nazofaryngeální karcinom typu II a III méně diferencovaný.

Starší pacienti

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních přípravků, pokud jsou s docetaxelem kombinovány.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U nemocných s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexamethason v dávce 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence 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. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, se má provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům se má docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na $\geq 1\,500$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

V případě závažné neutropenie (< 500 buněk/mm³ po dobu sedmi nebo více dnů) v průběhu léčby docetaxelem se doporučuje pro další cykly snížení dávky nebo použití příslušných symptomatických opatření (viz bod 4.2).

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

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba zvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek, které dostávají u rakoviny prsu adjuvantní terapii TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC mají být pečlivě monitorovány (viz body 4.2 a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

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

Kožní reakce

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

Retence tekutin

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

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy syndromu akutní dechové tísně, intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání, které mohou být fatální.

U pacientů léčených současně radioterapií byla hlášena radiační pneumonitida.

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

Pacienti s poškozením 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 HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepsy 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 se mají stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než HHN a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než HHN se současnými hodnotami alkalické fosfatázy více než 6násobně vyššími než HHN nelze již doporučit žádné snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat. V pivotalní klinické studii léčby pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčených docetaxelem v kombinaci.

Pacienti s poškozením ledvin

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

Pokud je nemocný kandidátem léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, má podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce dále mají být monitorovány v průběhu léčby (každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

Poruchy oka

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

Ostatní

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

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

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání (CHF)

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být nemocní monitorováni na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání. U pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami, které byly léčeny režimem TAC, bylo prokázáno vyšší riziko CHF během prvního roku po léčbě (viz body 4.8 a 5.1).

Leukemie

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

Pacienti s 4 a více uzlinami

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

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

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

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkohol), tj. až 0,395 g (0,5 ml) na jednu injekční lahvičku, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

Tuto skutečnost je třeba brát v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir,

telitromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibítozem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibítozem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický, a že u potkanů snižuje plodnost. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud není jasná indikace. Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, by měly být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Kojení

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

Antikoncepce u mužů a žen

Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

Fertilita

V neklinických studiích má docetaxel genotoxické účinky a může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto by muži léčení docetaxelem neměli během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě a před léčbou by měli zvážit možnost konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

Nežádoucí účinky možná či pravděpodobně související s podáním docetaxelu byly hodnoceny u:

- 1312 a 121 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m².

- 258 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

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

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla 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 se vyskytly ve ≥ 10 %. Byla zvýšená incidence závažných nežádoucích účinků (40 % versus 31 %) a nežádoucích účinků stupně 4 (34 % versus 23 %) při kombinaci s trastuzumabem ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy nervového systému

Rozvoj těžké periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až 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 zaznamenány těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které vzácně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo-nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Lokální reakce v místě infuze byly většinou mírné a vyskytly se ve formě hyperpigmentace, zánětu, zarudnutí nebo suchosti pokožky, flebitidy nebo extravazátu a otoku žil. Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přírůstek hmotnosti. Periferní edém se obvykle objevuje nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu:

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %) Dysgeuzie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Krvácení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Ezofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %) G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)

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	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida (G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); Zápcha		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 8,1 %); Retence tekutin (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); Anemie (G3/4: 6,9 %); Trombocytopenie (G4: 0,5 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Lokální reakce po podání; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeuzie; Hypestézie	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitida; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; Průjem; Zvracení; Zápcha; Stomatitida; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Erytém; Vyrážka; Poruchy nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie; Artralgie; Bolest v končetinách; Bolest kostí; Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie; Periferní edém; Pyrexie; Únava; Zánět sliznice; Bolest; Onemocnění podobné chřipce; Bolest na hrudi; Třesavka	Letargie
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti	

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

Srdeční poruchy

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %);
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: < 1 %); Paresthesie (G3/4: < 1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: < 1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (G3/4: < 1 %); Epistaxe (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 18 %); Průjem (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Zvracení (G3/4: 4 %); Zácpa (G3/4: 1 %); Bolest břicha (G3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v nadbřišku; Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %) Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie (G3/4: 1 %)	Bolest končetin (G3/4: < 1 %); Bolest zad (G3/4: 1 %);
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 3 %); Pyrexie (G3/4: 1 %); Únava/slabost (G3/4: 5 %); Periferní edém (G3/4: 1 %);	Letargie; Bolest
Vyšetření		Úbytek tělesné hmotnosti; G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (9 %)

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby docetaxelem 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: < 0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: < 0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: < 0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

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

Srdeční poruchy

Ve studii TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. S výjimkou jedné pacientky v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech dříve než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky ve skupině TAC a 4 pacientky ve skupině 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. Jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 678 ze 744 pacientek ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie.

Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 96 měsíců) byla alopecie nadále pozorována u 29 pacientek ve skupině léčené TAC (3,9 %) a u 16 pacientek ve skupině FAC (2,2 %).

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

Poruchy reprodukčního systému a prsu

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

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom

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

Po 10 letech sledování po léčbě ve studii GEICAM 9805 se vyskytla akutní leukemie 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

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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 1,7 %).	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	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: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Ezofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

Poruchy krve a lymfatického systému:

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); 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 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Ezofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědění vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie, (G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek tělesné hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Rakovinná bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy sluchu (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischemie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Ezofagitida/dysfagie/ odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); 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 pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek tělesné hmotnosti		Přírůstek tělesné hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

Cévní poruchy:

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Poruchy ledvin a močových cest

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce. Retence tekutin nebyla doprovázena akutními epizodami oligurie nebo hypotenze. Dehydratace a plicní edém byly zaznamenány výjimečně.

Poruchy metabolismu a výživy

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik 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 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: 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 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 "multidrug" rezistence. *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 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 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 patientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednododinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m² následovaným fluorouracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednododinové infuzi, 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 dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina patientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS 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 koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuálním mediánu sledování v délce 96 měsíců. Významně delší beznádorové přežití bylo prokázáno v rameni TAC ve srovnání s ramenem FAC. Incidence relapsů během 10 let byla nižší u nemocných, 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 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 nemocných	Počet nemocných	Doba přežití bez onemocnění			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	0,70-1,00	0,2290	0,87	0,67-1,11	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 docetaxelu 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 docetaxelem 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 fluorouracilem 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 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/neboPgR+ 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 % 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			
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
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 = 5-fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti;

ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti 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 týdne proti 15,6 týdne, $p < 0,01$) a medián přežití (15,3 měsíce vs. 12,7 měsíce, $p = 0,03$).

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

Docetaxel 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) ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVEF ≥ 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 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 pilotní studii byla imunohistochemie (IHC). Menší část nemocných byla testována fluorescenční in situ hybridizací (FISH). V této studii bylo 87 % nemocných s nádorem IHC 3+ a 95 % nemocných s nádorem IHC 3+ a/nebo FISH pozitivním. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
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)

“ne” – nestanoveno nebo dosud nedosaženo.

¹ Analýza celého souboru (intenti-to-treat)

² Odhadovaná střední doba přežití

Docetaxel v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické 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 k léčbě docetaxelem (75 mg/m² v jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabinem (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² v jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ($p = 0,0126$). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (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

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byla doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/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 nemocných 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 nemocných a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednod hodinové infuzi 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 infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/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 době do progresu a procentu odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

	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) na základě populace 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 kombinaci docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s referenční léčbou VCis prokázána ani ekvivalence, ani neinferiorita.

Karcinom prostaty

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

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týdny, 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 prednisonem nebo prednisolonem 5 mg dvakrát denně podávaným kontinuálně.

U nemocných, kteří byli léčeni docetaxelem každé tři týdny, bylo zaznamenáno signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s nemocnými léčenými mitoxantronem. Prodloužení přežití pozorované v rameni s týdenním docetaxelem nebylo statisticky významné při srovnání s kontrolním ramenem s mitoxantronem. 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†*	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.

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroezofageálního spojení, kteří nebyli předléčeni 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 5-fluorouracilem (F) (750 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a 5-fluorouracilem (1 000 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 cílem. 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)
Poměr rizik (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 (%) Poměr rizik (95 % CI) *p-hodnota	18,4	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 sledování po léčbě 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 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 spinocelulárním 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-FUorouracilem (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 nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, 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-FUorouracilem (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 dostali 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 progresse (PFS), byl

signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

Parametry klinického přínosu

Hodnotící škála pro karcinom hlavy a krku s podskupinami, navržená, 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 infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (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 infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (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 infuze 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, 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)
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 vypovídá ve prospěch kombinace docetaxel + cisplatin + fluorouracil

* 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 třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² 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. Rozptýl 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 populace

Věk a pohlaví

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

Porucha funkce jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro 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 cyklofosfamidů nebyla ovlivněna jejich současným podáním.

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluorouracil

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluorouracilu 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 dexamethasonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Bezvodý 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:

1 rok

Po otevření injekční lahvičky

Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku:

Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a léčivý přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

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

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2 - 8°C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 6 ml obsahující 1 ml koncentráту je vyrobena z čirého skla typu I a opatřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhávacím víčkem. Jedna krabička obsahuje jednu nebo pět injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Docetaxel Mylan je cytostatikum a vzhledem k tomu, že se jedná o potenciálně toxickou látku, je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Mylan příslušnou opatrnost. Doporučuje se používání rukavic.

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

Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Docetaxel Mylan dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

Příprava infuzního roztoku

K získání požadované dávky pro pacienta může být potřeba více než jedna lahvička.

Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, asepticky odeberte odpovídající množství koncentráту pro přípravu roztoku obsahující 20 mg/ml docetaxelu z příslušného množství lahviček s použitím injekční stříkačky se stupnicí a 21G jehlou. Například, dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml docetaxelu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.

Aplikujte potřebné množství koncentráту pro přípravu roztoku do 250 ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukózy nebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) infuzní roztok. Pokud je potřeba dávka vyšší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuze tak, aby koncentrace 0,74 mg/ml docetaxelu nebyla překročena.

Míchejte infuzní vak nebo láhev ručně kývavým pohybem.

Roztok v infuzním vaku má být použit v průběhu 6 hodin při teplotě do 25°C za normálních světelných podmínek, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků, Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu roztoku, nebo zředěný roztok pro infuzi má být vizuálně zkontrolován před použitím, roztoky obsahující sraženiny musí být zlikvidovány.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/748/001 - 1 injekční lahvička
EU/1/11/748/002 - 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31 leden 2012

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 Mylan 80 mg/4 ml
koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (anhydricus). Jedna injekční lahvička s 4 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého ethanolu.

Jedna injekční lahvička s 4 ml koncentrátu obsahuje 1,58 g bezvodého ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

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

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

U operabilního rakoviny prsu s negativními uzlinami je možné nasadit adjuvantní léčbu jen těm pacientkám, které splňují podmínky pro chemoterapii v souladu s mezinárodně uznávanými kritérii pro primární léčbu časného stádia rakoviny prsu (viz bod 5.1).

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

Docetaxel Mylan v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u něhož je prokázána overexprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

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

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

Adenokarcinom žaludku

Docetaxel Mylan v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroezofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

Docetaxel Mylan je v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem indikován k indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Doporučená dávka:

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomů žaludku a hlavy a krku je možno použít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexamethason 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF. U karcinomu prostaty je při současném podávání prednisonu nebo prednisolonu doporučena premedikace perorálním dexamethasonem 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Docetaxel je podáván v jednorázové 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 v jednorázové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 500 mg/m² jednou za 3 týdny, 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii. Při léčbě v první linii je docetaxel v dávce 75 mg/m² podáván v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²).

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

Karcinom prostaty

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

Adenokarcinom žaludku

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

Karcinom hlavy a krku

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

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

Pro úpravu dávek cisplatinou a 5-fluorouracilu viz 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 k závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, má být dávkování docetaxelu sníženo 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 reaguje pacient stejně, má být léčba ukončena.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných, které měly pro karcinom prsu adjuvantní léčbu docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, má být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m² ve všech následujících cyklech (viz body 4.4 a 4.8). U nemocných se stomatitidou stupně 3 nebo 4 má být dávka redukována na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnížší hodnota počtu trombocytů v předcházejícím cyklu chemoterapie je < 25 000 buněk/mm³, nebo u nemocných s výskytem febrilní neutropenie, nebo u nemocných se závažnou ne-hematologickou toxicitou, je doporučeno snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m². Pro úpravu dávek cisplatin viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i následně k epizodám komplikované neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie stupně 4 má být dávka docetaxelu snížena ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nemají být léčeni následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu > 1500 buněk/mm³ a trombocytů na hodnotu > 100 000 buněk/mm³. Pokud tyto toxicity přetrvávají, ukončete léčbu (viz bod 4.4).

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

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

Pro úpravu dávky cisplatin a 5-fluorouracilu se řiďte příslušným souhrnem údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny

Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických dat u docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normy (HHN) a současným zvýšením alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek HHN doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu > HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy > 6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy. V pivotalní klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou pro pacienty s jaterní nedostatečností léčené docetaxelem v kombinaci k dispozici žádná data.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Docetaxel Mylan v léčbě nazofaryngeálního karcinomu u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let nebyla stanovena. U pediatrické populace není použití přípravku Docetaxel Mylan relevantní v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku nezahrnující nazofaryngeální karcinom typu II a III méně diferencovaný.

Starší pacienti

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

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních přípravků, pokud jsou s docetaxelem kombinovány.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U nemocných s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexamethason v dávce 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence 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. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, se má provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům se má docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na ≥ 1500 buněk/mm³ (viz bod 4.2).

V případě závažné neutropenie (< 500 buněk/mm³ po dobu sedmi nebo více dnů) v průběhu léčby docetaxelem se doporučuje pro další cykly snížení dávky nebo použití příslušných symptomatických opatření (viz bod 4.2).

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

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba zvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek, které dostávají u rakoviny prsu adjuvantní terapii TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC mají být pečlivě monitorovány (viz bod 4.2 a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

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

Kožní reakce

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

Retence tekutin

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

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy syndromu akutní dechové tísně, intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání, které mohou být fatální.

U pacientů léčených současně radioterapií byla hlášena radiační pneumonitida.

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

Pacienti s poškozením 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 HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepsy 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 se mají stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než HHN a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než HHN se současnými hodnotami alkalické fosfatázy více než 6násobně vyššími než HHN nelze již doporučit žádné snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat. V pilotní klinické studii léčby pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčených docetaxelem v kombinaci.

Pacienti s poškozením ledvin

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

Pokud je nemocný kandidátem léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, má podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce dále mají být monitorovány v průběhu léčby (každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

Poruchy oka

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

Ostatní

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

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

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání (CHF)

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být nemocní monitorováni na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání. U pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami, které byly léčeny režimem TAC, bylo prokázáno vyšší riziko CHF během prvního roku po léčbě (viz body 4.8 a 5.1).

Leukemie

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

Pacienti s 4a více uzlinami

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

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

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

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkohol), tj. až 1,58 g na jednu injekční lahvičku, což odpovídá 40 ml piva nebo 17 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

Tuto skutečnost je třeba brát v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir,

telitromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický, a že u potkanů snižuje plodnost. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud není jasná indikace. Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, by měly být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Kojení

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

Antikoncepce u mužů a žen

Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

Fertilita

V neklinických studiích má docetaxel genotoxické účinky a může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto by muži léčení docetaxelem neměli během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě a před léčbou by měli zvážit možnost konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

Nežádoucí účinky možná či pravděpodobně související s podáním docetaxelu byly hodnoceny u:

- 1312 a 121 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m².

- 258 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

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

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla 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 se vyskytly ve ≥ 10 %. Byla zvýšená incidence závažných nežádoucích účinků (40 % versus 31 %) a nežádoucích účinků stupně 4 (34 % versus 23 %) při kombinaci s trastuzumabem ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy nervového systému

Rozvoj těžké periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až 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 zaznamenány těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které vzácně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo-nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Lokální reakce v místě infuze byly většinou mírné a vyskytly se ve formě hyperpigmentace, zánětu, zarudnutí nebo suchosti pokožky, flebitidy nebo extravazátu a otoku žil. Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přírůstek hmotnosti. Periferní edém se obvykle objevuje nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² podávaný samostatně u karcinomu prsu:

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %) Dysgeuzie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Krvácení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nausea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Ezofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorycká 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 %)

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	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida (G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); Zápcha		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 8,1 %); Retence tekutin (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); Anemie (G3/4: 6,9 %); Trombocytopenie (G4: 0,5 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Lokální reakce po podání; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeuzie; Hypestézie	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitida; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; Průjem; Zvracení; Zácpa; Stomatitida; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Erytém; Vyrážka; Poruchy nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie; Artralgie; Bolest v končetinách; Bolest kostí; Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie; Periferní edém; Pyrexie; Únava; Zánět sliznice; Bolest; Onemocnění podobné chřipce; Bolest na hrudi; Třesavka	Letargie
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti	

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

Srdeční poruchy

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %);
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: < 1 %); Paresthesie (G3/4: < 1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: < 1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (G3/4: < 1 %); Epistaxe (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 18 %); Průjem (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Zvracení (G3/4: 4 %); Zácpa (G3/4: 1 %); Bolest břicha (G3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v nadbřišku; Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %) Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie (G3/4: 1 %)	Bolest končetin (G3/4: < 1 %); Bolest zad (G3/4: 1 %);
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 3 %); Pyrexie (G3/4: 1 %); Únava/slabost (G3/4: 5 %); Periferní edém (G3/4: 1 %);	Letargie; Bolest
Vyšetření		Úbytek tělesné hmotnosti; G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (9 %)

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby docetaxelem 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: < 0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxita (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: < 0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: < 0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

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

Srdeční poruchy

Ve studii TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. S výjimkou jedné pacientky v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech dříve než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky ve skupině TAC a 4 pacientky ve skupině 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. Jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 678 ze 744 pacientek ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie.

Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 96 měsíců) byla alopecie nadále pozorována u 29 pacientek ve skupině léčené TAC (3,9 %) a u 16 pacientek ve skupině FAC (2,2 %).

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

Poruchy reprodukčního systému a prsu

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

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom

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

Po 10 letech sledování po léčbě ve studii GEICAM 9805 se vyskytla akutní leukemie 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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %).	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	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: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zápcha (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Ezofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

Poruchy krve a lymfatického systému:

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); 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 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Ezofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědění vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie, (G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek tělesné hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Rakovinná bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy sluchu (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischemie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Ezofagitida/dysfagie/ odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); 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 pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek tělesné hmotnosti		Přírůstek tělesné hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

Cévní poruchy:

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Poruchy ledvin a močových cest

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce. Retence tekutin nebyla doprovázena akutními epizodami oligurie nebo hypotenze. Dehydratace a plicní edém byly zaznamenány výjimečně.

Poruchy metabolismu a výživy

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik 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 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: 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 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 "multidrug" rezistence. *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 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 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 patientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednod hodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m² následovaným fluorouracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednod hodinové infuzi, 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 dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina patientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS 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 koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuálním mediánu sledování v délce 96 měsíců. Významně delší beznádorové přežití bylo prokázáno v rameni TAC ve srovnání s ramenem FAC. Incidence relapsů během 10 let byla nižší u nemocných, 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 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 nemocných	Počet nemocných	Doba přežití bez onemocnění			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	0,70-1,00	0,2290	0,87	0,67-1,11	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 docetaxelu 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 docetaxelem 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 fluorouracilem 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 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 v 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 dobapřežití 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 (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 = 5-fluorouracil, 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 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 nemocných po selhání alkylačních látek byl docetaxel srovnáván s doxorubicinem (75 mg/m² každé 3 týdny). Docetaxel neovlivnil celkovou dobu přežití (docetaxel 15 měsíců, doxorubicin 14 měsíců, $p = 0,38$) ani dobu do progresu (docetaxel 27 týdnů, doxorubicin 23 týdnů, $p = 0,54$), zvýšil však procento odpovědi (52 % versus 37 %, $p = 0,01$) a zkrátil dobu do odpovědi (12 týdnů versus 23 týdnů, $p = 0,007$). U tří nemocných (2 %) byla ukončena léčba docetaxelem pro retenci tekutin, u 15 nemocných (9 %) byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

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

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti 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 týdne proti 15,6 týdne, $p < 0,01$) a medián přežití (15,3 měsíce vs. 12,7 měsíce, $p = 0,03$).

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

Docetaxel 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 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) ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVEF ≥ 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 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 pivotalní studii byla imunohistochemie (IHC). Menší část nemocných byla testována fluorescenční in situ hybridizací (FISH). V této studii bylo 87 % nemocných s nádorem IHC 3+ a 95 % nemocných s nádorem IHC 3+ a/nebo FISH pozitivním. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
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)

“ne” – nestanoveno nebo dosud nedosaženo.

¹ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

² Odhadovaná střední doba přežití

Docetaxel v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické 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 k léčbě docetaxelem (75 mg/m² v jednod hodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a

kapecitabinem (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² v jednododinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ($p = 0,0126$). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (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

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byla doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/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 nemocných 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 nemocných a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednododinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 – 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednododinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/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 době do progresu a procentu odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

	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) na základě populace 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 kombinaci docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s referenční léčbou VCis prokázána ani ekvivalence, ani neinferiorita.

Karcinom prostaty

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

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týdny, 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 prednisonem nebo prednisolonem 5 mg dvakrát denně podávaným kontinuálně.

U nemocných, kteří byli léčeni docetaxelem každé tři týdny, bylo zaznamenáno signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s nemocnými léčenými mitoxantronem. Prodloužení přežití pozorované v rameni s týdenním docetaxelem nebylo statisticky významné při srovnání s kontrolním ramenem s mitoxantronem. 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†*	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 (%) 95 % CI	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (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.

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroezofageálního spojení, kteří nebyli předléčeni 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 5-fluorouracilem (F) (750 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a 5-fluorouracilem (1 000 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 cílem. 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)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Poměr rizik	1,473	
(95 % CI)	(1,189-1,825)	
*p-hodnota	0,0004	
Medián přežití (měsíce)	9,2	8,6
(95 % CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Poměr rizik	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 sledování po léčbě 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 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 spinocelulárním 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-FUorouracilem (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 nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogrezovala, ozářeni. 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-FUorouracilem (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 neprogrezovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT).

Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66 – 70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi dostali antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresy (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

**Logrank test

*** Chí-kvadrát test

Parametry kvality života

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

Parametry klinického přínosu

Hodnotící škála pro karcinom hlavy a krku s podskupinami, navržená, 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 infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (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 infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (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 infuze 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, 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	

Cílová hodnota	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p- hodnota	0,209	

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

* 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 třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² 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 populace

Věk a pohlaví

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

Porucha funkce jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro 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 cyklofosfamidů nebyla ovlivněna jejich současným podáním.

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluorouracil

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluorouracilu 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 dexamethasonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Bezvodý 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:

1 rok

Po otevření injekční lahvičky

Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku

Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a léčivý přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

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

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2-8°C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 10 ml obsahující 4 ml koncentráту je vyrobena z čirého skla typu I a opatřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhávacím víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu nebo pět injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Docetaxel Mylan je cytostatikum a vzhledem k tomu, že se jedná o potenciálně toxickou látku, je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Mylan příslušnou opatrnost. Doporučuje se používání rukavic.

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

Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Docetaxel Mylan dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

Příprava infuzního roztoku

K získání požadované dávky pro pacienta může být potřeba více než jedna lahvička.

Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, asepticky odeberte odpovídající množství koncentrátu pro přípravu roztoku obsahující 20 mg/ml docetaxelu z příslušného množství lahviček s použitím injekční stříkačky se stupnicí a jehlou. Například, dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml docetaxelu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Aplikujte potřebné množství koncentrátu pro přípravu roztoku do 250 ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukózy nebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) infuzní roztok. Pokud je potřeba dávka vyšší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuze tak, aby koncentrace 0,74 mg/ml docetaxelu nebyla překročena.

Míchejte infuzní vak nebo láhev ručně kývavým pohybem.

Roztok v infuzním vaku má být použit v průběhu 6 hodin při teplotě do 25°C za normálních světelných podmínek, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků, Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu roztoku, nebo zředěný roztok pro infuzi má být vizuálně zkontrolován před použitím, roztoky obsahující sraženiny musí být zlikvidovány.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/748/003 - 1 injekční lahvička
EU/1/11/748/004 - 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31 leden 2012

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 Mylan 200 mg/10 ml
koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (anhydricus).
Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml koncentrátu obsahuje 395 mg bezvodého ethanolu.

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 3,95 mg bezvodého ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (sterilní koncentrát).

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

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

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

U operabilního rakoviny prsu s negativními uzlinami je možné nasadit adjuvantní léčbu jen těm pacientkám, které splňují podmínky pro chemoterapii v souladu s mezinárodně uznávanými kritérii pro primární léčbu časného stádia rakoviny prsu (viz bod 5.1).

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

Docetaxel Mylan v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u něhož je prokázána overexprese HER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

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

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

Adenokarcinom žaludku

Docetaxel Mylan v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroezofageálního spojení, kteří dosud pro metastatické onemocnění nebyli léčeni chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

Docetaxel Mylan je v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem indikován k indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Doporučená dávka:

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomů žaludku a hlavy a krku je možno použít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexamethason 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF. U karcinomu prostaty je při současném podávání prednisonu nebo prednisolonu doporučena premedikace perorálním dexamethasonem 8 mg 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Docetaxel je podáván v jednorázové 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 v jednorázové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 500 mg/m² jednou za 3 týdny, 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii. Při léčbě v první linii je docetaxel v dávce 75 mg/m² podáván v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²).

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

Karcinom prostaty

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

Adenokarcinom žaludku

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

Karcinom hlavy a krku

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

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

Pro úpravu dávek cisplatinou a 5-fluorouracilu viz 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 k závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, má být dávkování docetaxelu sníženo 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 reaguje pacient stejně, má být léčba ukončena.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných, které měly pro karcinom prsu adjuvantní léčbu docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, má být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m² ve všech následujících cyklech (viz body 4.4 a 4.8). U nemocných se stomatitidou stupně 3 nebo 4 má být dávka redukována na 60 mg/m².

V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnížší hodnota počtu trombocytů v předcházejícím cyklu chemoterapie je < 25 000 buněk/mm³, nebo u nemocných s výskytem febrilní neutropenie, nebo u nemocných se závažnou ne-hematologickou toxicitou, je doporučeno snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m². Pro úpravu dávek cisplatin viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena ze 75 na 60 mg/m². Pokud dojde i následně k epizodám komplikované neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena z 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie stupně 4 má být dávka docetaxelu snížena ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nemají být léčeni následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu > 1500 buněk/mm³ a trombocytů na hodnotu > 100 000 buněk/mm³. Pokud tyto toxicity přetrvávají, ukončete léčbu (viz bod 4.4).

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

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

Pro úpravu dávky cisplatin a 5-fluorouracilu se řiďte příslušným souhrnem údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny

Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických dat u docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normy (HHN) a současným zvýšením alkalické fosfatázy na více než 2,5násobek HHN doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu > HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy > 6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy. V pivotalní klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou pro pacienty s jaterní nedostatečností léčené docetaxelem v kombinaci k dispozici žádná data.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Docetaxel Mylan v léčbě nazofaryngeálního karcinomu u dětí ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let nebyla stanovena. U pediatrické populace není použití přípravku Docetaxel Mylan relevantní v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku nezahrnující nazofaryngeální karcinom typu II a III méně diferencovaný.

Starší pacienti

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

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

V platnosti jsou kontraindikace ostatních přípravků, pokud jsou s docetaxelem kombinovány.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U nemocných s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexamethason v dávce 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence 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. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, se má provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům se má docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na ≥ 1500 buněk/mm³ (viz bod 4.2).

V případě závažné neutropenie (< 500 buněk/mm³ po dobu sedmi nebo více dnů) v průběhu léčby docetaxelem se doporučuje pro další cykly snížení dávky nebo použití příslušných symptomatických opatření (viz bod 4.2).

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

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba zvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek, které dostávají u rakoviny prsu adjuvantní terapii TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC mají být pečlivě monitorovány (viz bod 4.2 a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

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

Kožní reakce

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

Retence tekutin

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

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy syndromu akutní dechové tísně, intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání, které mohou být fatální.

U pacientů léčených současně radioterapií byla hlášena radiační pneumonitida.

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

Pacienti s poškozením 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 HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepsy 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 se mají stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

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

V pivotalní klinické studii léčby pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčených docetaxelem v kombinaci.

Pacienti s poškozením ledvin

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

Pokud je nemocný kandidátem léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, má podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce dále mají být monitorovány v průběhu léčby (každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

Poruchy oka

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

Ostatní

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

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

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání (CHF)

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být nemocní monitorováni na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání. U pacientek s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami, které byly léčeny režimem TAC, bylo prokázáno vyšší riziko CHF během prvního roku po léčbě (viz body 4.8 a 5.1).

Leukemie

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

Pacienti s 4a více uzlinami

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

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

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

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkohol), tj. až 3,95 g na jednu injekční lahvičku, což odpovídá 100 ml piva nebo 40 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

Tuto skutečnost je třeba brát v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může zhoršit schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir,

telitromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický, a že u potkanů snižuje plodnost. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud není jasná indikace. Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, by měly být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Kojení

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

Antikoncepce u mužů a žen

Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

Fertilita

V neklinických studiích má docetaxel genotoxické účinky a může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto by muži léčení docetaxelem neměli během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě a před léčbou by měli zvážit možnost konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

Nežádoucí účinky možná či pravděpodobně související s podáním docetaxelu byly hodnoceny u:

- 1312 a 121 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m², respektive 75 mg/m².

- 258 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 patientek v TAX 316 a 532 patientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla 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 se vyskytly ve ≥ 10 %. Byla zvýšená incidence závažných nežádoucích účinků (40 % versus 31 %) a nežádoucích účinků stupně 4 (34 % versus 23 %) při kombinaci s trastuzumabem ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy nervového systému

Rozvoj těžké periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až 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 zaznamenány těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které vzácně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo-nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Lokální reakce v místě infuze byly většinou mírné a vyskytly se ve formě hyperpigmentace, zánětu, zarudnutí nebo suchosti pokožky, flebitidy nebo extravazátu a otoku žil. Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a přírůstek hmotnosti. Periferní edém se obvykle objevuje nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu s přírůstkem hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² podávaný samostatně u karcinomu prsu:

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %) Dysgeuzie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Krvácení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Ezofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %) G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorycká 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 %)

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	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida (G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); Zápcha		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 8,1 %); Retence tekutin (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); Anemie (G3/4: 6,9 %); Trombocytopenie (G4: 0,5 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Lokální reakce po podání; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeuzie; Hypestézie, Hypestézie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitida; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; Průjem; Zvracení; Zápcha; Stomatitida; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Erytém; Vyrážka; Poruchy nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie; Artralgie; Bolest v končetinách; Bolest kostí; Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie; Periferní edém; Pyrexie; Únava; Zánět sliznice; Bolest; Onemocnění podobné chřipce; Bolest na hrudi; Třesavka	Letargie
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti	

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

Srdeční poruchy

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %);
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: < 1 %); Parestesie (G3/4: < 1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: < 1 %); Periferní neuropatie

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (G3/4: < 1 %); Epistaxe (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 18 %); Průjem (G3/4: 14 %); Nauzea (G3/4: 6 %); Zvracení (G3/4: 4 %); Zácpa (G3/4: 1 %); Bolest břicha (G3/4: 2 %); Dyspepsie	Bolest v nadbřišku; Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %) Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida; Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %); Zabarvení nehtů; Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 2 %); Artralgie (G3/4: 1 %)	Bolest končetin (G3/4: < 1 %); Bolest zad (G3/4: 1 %);
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 3 %); Pyrexie (G3/4: 1 %); Únava/slabost (G3/4: 5 %); Periferní edém (G3/4: 1 %);	Letargie; Bolest
Vyšetření		Úbytek tělesné hmotnosti; G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (9 %)

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby docetaxelem 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzorycká neuropatie (G3/4: < 0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: < 0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: < 0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

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

Srdeční poruchy

Ve studii TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. S výjimkou jedné pacientky v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech dříve než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky ve skupině TAC a 4 pacientky ve skupině 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. Jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX316 byla u 678 ze 744 pacientek ve skupině léčené TAC a u 645 ze 736 pacientek ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie.

Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 96 měsíců) byla alopecie nadále pozorována u 29 pacientek ve skupině léčené TAC (3,9 %) a u 16 pacientek ve skupině FAC (2,2 %).

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

Poruchy reprodukčního systému a prsu

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

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom

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

Po 10 letech sledování po léčbě ve studii GEICAM 9805 se vyskytla akutní leukemie 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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %).	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	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: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Ezofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědivá 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: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

Poruchy krve a lymfatického systému:

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); 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 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (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/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 tělesné hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Rakovinná bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy sluchu (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischemie myokardu
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 %); Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); 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 pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 tělesné hmotnosti		Přírůstek tělesné hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Gastrointestinální poruchy

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

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Poruchy ledvin a močových cest

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce. Retence tekutin nebyla doprovázena akutními epizodami oligurie nebo hypotenze. Dehydratace a plicní edém byly zaznamenány výjimečně.

Poruchy metabolismu a výživy

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik 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 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: 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 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 "multidrug" rezistence. *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 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 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 v jednododinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m² následovaným fluorouracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednododinové infuzi, 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 dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS 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 koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

Finální analýza byla provedena při aktuálním mediánu sledování v délce 96 měsíců. Významně delší beznádorové přežití bylo prokázáno v rameni TAC ve srovnání s ramenem FAC. Incidence relapsů během 10 let byla nižší u nemocných, 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 nemocných	Počet nemocných	Poměr rizik*	Doba přežití bez onemocnění		Poměr rizik*	Celkové přežití	
			95 % CI	p =		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	0,70-1,00	0,2290	0,87	0,67-1,1	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 docetaxelu 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 docetaxelem 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 fluorouracilem 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 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 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.

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 (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 = 5-fluorouracil, 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 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 nemocných po selhání alkylačních látek byl docetaxel srovnáván s doxorubicinem (75 mg/m² každé 3 týdny). Docetaxel neovlivnil celkovou dobu přežití (docetaxel 15 měsíců, doxorubicin 14 měsíců, p = 0,38) ani dobu do progresu (docetaxel 27 týdnů, doxorubicin 23 týdnů, p = 0,54), zvýšil však procento odpovědi (52 % versus 37 %, p = 0,01) a zkrátil dobu do odpovědi (12 týdnů versus 23 týdnů, p = 0,007). U tří nemocných (2 %) byla ukončena léčba docetaxelem pro retenci tekutin, u 15 nemocných (9 %) byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

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

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti 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 týdne proti 15,6 týdne, p < 0,01) a medián přežití (15,3 měsíce vs. 12,7 měsíce, p = 0,03). Při monoterapii docetaxelem bylo pozorováno více nežádoucích účinků stupně 3/4 (55,4 %) ve srovnání s paklitaxelem (23,0 %).

Docetaxel 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 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) ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVEF ≥ 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 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 pivotalní studii byla imunohistochemie (IHC). Menší část nemocných byla testována fluorescenční in situ hybridizací (FISH). V této studii bylo 87 % nemocných s nádorem IHC 3+ a 95 % nemocných s nádorem IHC 3+ a/nebo FISH pozitivním. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
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)

“ne” – nestanoveno nebo dosud nedosaženo.

¹Analýza celého souboru (intent-to-treat)

²Odhadovaná střední doba přežití

Docetaxel v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické 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 k léčbě docetaxelem (75 mg/m² v jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a

kapecitabinem (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ($p = 0,0126$). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (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

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byla doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/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 nemocných 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 nemocných a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednodinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 – 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/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 době do progresu a procentu odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

	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) na základě populace 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 kombinaci docetaxel/karboplatina nebyla ve srovnání s referenční léčbou VCis prokázána ani ekvivalence, ani neinferiorita.

Karcinom prostaty

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

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týdny, 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 prednisonem nebo prednisolonem 5 mg dvakrát denně podávaným kontinuálně.

U nemocných, kteří byli léčeni docetaxelem každé tři týdny, bylo zaznamenáno signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s nemocnými léčenými mitoxantronem. Prodloužení přežití pozorované v rameni s týdenním docetaxelem nebylo statisticky významné při srovnání s kontrolním ramenem s mitoxantronem. 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†*	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.

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroezofageálního spojení, kteří nebyli předléčeni 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 5-fluorouracilem (F) (750 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a 5-fluorouracilem (1 000 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 cílem. 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)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Poměr rizik	1,473	
(95 % CI)	(1,189-1,825)	
*p-hodnota	0,0004	
Medián přežití (měsíce)	9,2	8,6
(95 % CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Poměr rizik	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 sledování po léčbě 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 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 spinocelulárním 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-FUorouracilem (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 nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogrezovala, ozářeni. 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-FUorouracilem (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 neprogrezovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT).

Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66 – 70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi dostali antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresy (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

**Logrank test

*** Chí-kvadrát test

Parametry kvality života

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

Parametry klinického přínosu

Hodnotící škála pro karcinom hlavy a krku s podskupinami, navržená, 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 infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m², podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (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 infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (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 jednodinové infuze 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 spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, 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)	0,70 (0,54-0,90)	
*p- hodnota	0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Poměr rizika: (95 % CI)	0,71 (0,56- 0,90)	
**p- hodnota	0,004	
Nejllepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-hodnota	0,070	
Nejllepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-hodnota	0,209	

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

* 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 třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² 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 populace

Věk a pohlaví

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

Porucha funkce jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro 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 cyklofosfamidů nebyla ovlivněna jejich současným podáním.

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluorouracil

Kombinované podání docetaxelu, cisplatiny a 5-fluorouracilu 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 dexamethasonem byl studován u 42 nemocných.

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80
Bezvodý 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:

1 rok

Po otevření injekční lahvičky

Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku:

Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a léčivý přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

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

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vácích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2-8°C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 15 ml obsahující 10 ml koncentrátu je vyrobena z čirého skla typu I a opatřena bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhávacím víčkem. Jedna krabička obsahuje jednu nebo pět injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Docetaxel Mylan je cytostatikum a vzhledem k tomu, že se jedná o potenciálně toxickou látku, je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Mylan příslušnou opatrnost. Doporučuje se používání rukavic.

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

Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok Docetaxel Mylan dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

Příprava infuzního roztoku

K získání požadované dávky pro pacienta může být potřeba více než jedna lahvička.

Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, asepticky odeberte odpovídající množství koncentrátu pro přípravu roztoku obsahující 20 mg/ml docetaxelu z příslušného množství lahviček s použitím injekční stříkačky se stupnicí a jehlou. Například, dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 7 ml docetaxelu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Aplikujte potřebné množství koncentrátu pro přípravu roztoku do 250 ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukózy nebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) infuzní roztok. Pokud je potřeba dávka vyšší než 190 mg docetaxelu, použijte větší objem infuze tak, aby koncentrace 0,74 mg/ml docetaxelu nebyla překročena.

Míchejte infuzní vak nebo láhev ručně kývavým pohybem.

Roztok v infuzním vaku má být použit v průběhu 6 hodin při teplotě do 25°C za normálních světelných podmínek, včetně hodinové infuze pacientovi.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků, Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu roztoku, nebo zředěný roztok pro infuzi má být vizuálně zkontrolován před použitím, roztoky obsahující sraženiny musí být zlikvidovány.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/748/005 - 1 injekční lahvička
EU/1/11/748/006 - 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31 leden 2012

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/>.

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

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Francie

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**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Mylan 20 mg/ 1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (anhydricum).
Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
1 injekční lahvička po 1 ml
5 injekčních lahviček po 1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Odeberte z injekční lahvičky požadované množství tohoto koncentrátu docetaxelu (20 mg/ml) a přidejte jej přímo do infuzního roztoku.

Jednorázová injekční lahvička.

Intravenózní podání.

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

8. POUŽITELNOST

EXP:

Pro dobu použitelnosti zředěného přípravku čtěte příbalový leták.

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**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/748/001 - 1 injekční lahvička
EU/1/11/748/002 - 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

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

Docetaxel Mylan 20 mg/ 1 ml sterilní koncentrát

docetaxelum

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (anhydricus).
Jedna injekční lahvička s 4 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
1 injekční lahvička po 4 ml
5 injekčních lahviček po 4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Odeberte z injekční lahvičky požadované množství tohoto koncentrátu docetaxelu (20 mg/ml) a přidejte jej přímo do infuzního roztoku.

Jednorázová injekční lahvička.

Intravenózní podání.

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

8. POUŽITELNOST

EXP:

Pro dobu použitelnosti zředěného přípravku čtěte příbalový leták.

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**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/748/003 - 1 injekční lahvička
EU/1/11/748/004 - 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml sterilní koncentrát

docetaxelum

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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg (anhydricus).
Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
1 injekční lahvička po 10 ml
5 injekčních lahviček po 10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Odeberte z injekční lahvičky požadované množství tohoto koncentrátu docetaxelu (20 mg/ml) a přidejte jej přímo do infuzního roztoku.

Jednorázová injekční lahvička.

Intravenózní podání.

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

8. POUŽITELNOST

EXP:

Pro dobu použitelnosti zředěného přípravku čtěte příbalový leták.

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**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/748/005 - 1 injekční lahvička
EU/1/11/748/006 - 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml sterilní koncentrát

docetaxelum

Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová Informace: Informace pro Uživatele

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Docetaxelum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml používat
3. Jak se Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml a k čemu se používá

Název léčivé látky je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

Docetaxel Mylan Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, zvláštní formy rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, rakoviny žaludku nebo rakoviny hlavy a krku.

- Při léčbě pokročilého rakoviny prsu může být Docetaxel Mylan podáván buď samotný nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.

- Při léčbě časného stádia rakoviny prsu s postižením lymfatických uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin může být Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

- Při léčbě rakoviny plic může být Docetaxel Mylan podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.

- Při léčbě rakoviny prostaty je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.

- Při léčbě metastazující rakoviny žaludku je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

- Při léčbě rakoviny hlavy a krku je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml používat

Nesmíte užívat Docetaxel Mylan,

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Docetaxel Mylan
- jestliže je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký.
- pokud máte vážné postižení jater.

Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem Docetaxel Mylan Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro použití Docetaxel Mylan. V případě poklesu bílých krvinek se u Vás může vyskytnout s tím spojená horečka nebo infekce.

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

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

Budete požádán(a), abyste užíval(a) premedikaci sestávající z tablet kortikosteroidů k vnitřnímu užití jako je například dexamethason, a to jeden den před podáním Docetaxel Mylan, a pokračoval(a) jeden nebo dva dny po podání, aby se minimalizovalo riziko některých nežádoucích účinků, které se mohou objevit po podání infuze Docetaxel Mylan. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, nohou a dolních končetin nebo váhový přírůstek).

V průběhu léčby můžete dostávat léky pomáhající udržet dostatečný počet krvinek.

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol. Poraďte se se svým lékařem, pokud trpíte závislostí na alkoholu nebo máte poruchu funkce jater. Viz také bod "Docetaxel Mylan obsahuje ethanol (alkohol)" uvedený níže.

Další léčivé přípravky a Docetaxel Mylan

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Docetaxel Mylan nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a Vy můžete spíše zažít jejich nežádoucí účinek.

Těhotenství, kojení a plodnost

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

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nesmíte otěhotnět a během léčby musíte používat vhodnou antikoncepci, protože Docetaxel Mylan může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem Docetaxel Mylan zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Mylan nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem Docetaxel Mylan, nemají během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě a před léčbou mají zvážit možnost konzervace spermatu, protože docetaxel může poškozovat mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie zkoumající ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje dosud nebyly provedeny.

Docetaxel Mylan obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkohol), tj. až 0,395 g v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

Tuto skutečnost je třeba brát v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může zhoršit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml používá

Docetaxel Mylan Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

Obvyklé dávkování

Dávka léku bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a na celkovém stavu. Lékař vypočítá Váš tělesný povrch ve čtverečních metrech (m^2) a určí dávku léku, kterou dostanete.

Způsob a cesta podání

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

Četnost podávání

Infuzi budete dostávat zpravidla jedenkrát za 3 týdny.

Váš lékař může změnit dávku a četnost podávání v závislosti na Vašich krevních testech, celkovém stavu a léčebné odpovědi na Docetaxel Mylan. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění, horečky a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání 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 Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky přípravku Docetaxel Mylan podávaného samostatně jsou: snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, nevolnost, zvracení, vřidky v ústech, průjem a únava.

Pokud je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, závažnost nežádoucích účinků se může zvýšit.

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

- zčervenání, změny na kůži, svědění
- tlak na hrudníku, dýchací obtíže
- horečka nebo třesavka
- bolest v zádech
- nízký tlak krve

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anémie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: V tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšené slzení oka
- otoky způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst obnoví)
- zarudnutí nebo otok dlaní a chodidel, které může vést k olupování kůže (toto se může také objevit na pažích, obličeji nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které se později mohou odlučovat
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vynechání menstruace
- otoky rukou, chodidel, nohou
- únava nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek tělesné hmotnosti.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza úst (kvasinková infekce)
- dehydratace
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšená hladina jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy).

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

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

Neznámá frekvence:

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

- pokles hladiny sodíku v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. 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 Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte Docetaxel Mylan po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici 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 ihned po otevření. Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

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

Použijte okamžitě po přidání do infuzního vaku, který je z jiného materiálu než PVC. Pokud roztok není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností by neměly překročit 6 hodin při teplotě do 25°C, včetně jedné hodiny infuze.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2 -8°C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml obsahuje

Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna injekční lahvička obsahuje docetaxelum 20 mg.

Pomocné látky jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol a kyselina citronová.

Jak Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml vypadá a co obsahuje toto balení

Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

Koncentrát je dodáván v injekční lahvičce vyrobené z čirého skla, s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhávacím víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml koncentrátu.

Jedna krabice obsahuje jednu nebo pět injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL MYLAN KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu před přípravou infuzního roztoku Docetaxel Mylan.

Doporučení pro bezpečnou manipulaci:

Docetaxel je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Mylan nutno dodržovat zásady bezpečnosti práce. Doporučuje se použití rukavic.

Při potřísnění kůže koncentrátem nebo infuzním roztokem Docetaxel Mylan ihned omyjte zasažené místo důkladně vodou a mýdlem. Při kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku Docetaxel Mylan se sliznicemi okamžitě vypláchněte postižené místo proudem vody.

Příprava pro nitrožilní podání:

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí nařazení rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.

- Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele. Požadovaná dávka pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. Např. pro dávku 140 mg docetaxelu je zapotřebí 7 ml docetaxelu koncentrátu pro přípravu roztoku.
- Za aseptických podmínek odeberte kalibrovanou injekční stříkačkou požadované množství koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Injekční lahvička přípravku Docetaxel Mylan obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.

- Požadovaný objem koncentráту pro přípravu infuzního roztoku vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahujícího buď 5 % roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.
- Po přidání do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu připravený dle doporučení stabilní 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25°C. Má být použit během 6 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání).
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin při teplotě uchovávání 2 až 8°C.
Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.
- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

Likvidace:

Veškerý materiál používaný k ředění a podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová informace – informace pro uživatele

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Docetaxelum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml používat
3. Jak se Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml a k čemu se používá

Název léčivé látky je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

Docetaxel Mylan Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, zvláštní formy rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, rakoviny žaludku nebo rakoviny hlavy a krku.

- Při léčbě pokročilého rakoviny prsu může být Docetaxel Mylan podáván buď samotný nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.

- Při léčbě časného stádia rakoviny prsu s postižením lymfatických uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin může být Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

- Při léčbě rakoviny plic může být Docetaxel Mylan podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.

- Při léčbě rakoviny prostaty je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.

- Při léčbě metastazující rakoviny žaludku je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

- Při léčbě rakoviny hlavy a krku je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml používat

Nesmíte užívat Docetaxel Mylan,

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Docetaxel Mylan
- jestliže je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký.
- pokud máte vážné postižení jater.

Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem Docetaxel Mylan Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro použití Docetaxel Mylan. V případě poklesu bílých krvinek se u Vás může vyskytnout s tím spojená horečka nebo infekce.

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

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

Budete požádán(a), abyste užíval(a) premedikaci sestávající z tablet kortikosteroidů k vnitřnímu užití jako je například dexamethason, a to jeden den před podáním Docetaxel Mylan, a pokračoval(a) jeden nebo dva dny po podání, aby se minimalizovalo riziko některých nežádoucích účinků, které se mohou objevit po podání infuze Docetaxel Mylan. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, nohou a dolních končetin nebo váhový přírůstek).

V průběhu léčby můžete dostávat léky pomáhající udržet dostatečný počet krvinek.

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol. Poraďte se se svým lékařem, pokud trpíte závislostí na alkoholu nebo máte poruchu funkce jater. Viz také bod "Docetaxel Mylan obsahuje ethanol (alkohol)" uvedený níže.

Další léčivé přípravky a Docetaxel Mylan

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Docetaxel Mylan nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a Vy můžete spíše zažít jejich nežádoucí účinek.

Těhotenství, kojení a plodnost

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

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nesmíte otěhotnět a během léčby musíte používat vhodnou antikoncepci, protože Docetaxel Mylan může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem Docetaxel Mylan zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Mylan nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem Docetaxel Mylan, nemají během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě a před léčbou mají zvážit možnost konzervace spermatu, protože docetaxel může poškozovat mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie zkoumající ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje dosud nebyly provedeny.

Docetaxel Mylan obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkohol), tj. až 1,58 g v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 40 ml piva nebo 17 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

Tuto skutečnost je třeba brát v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může zhoršit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml používá

Docetaxel Mylan Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

Obvyklé dávkování

Dávka léku bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a na celkovém stavu. Lékař vypočítá Váš tělesný povrch ve čtverečních metrech (m²) a určí dávku léku, kterou dostanete.

Způsob a cesta podání

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

Četnost podávání

Infuzi budete dostávat zpravidla jedenkrát za 3 týdny.

Váš lékař může změnit dávku a četnost podávání v závislosti na Vašich krevních testech, celkovém stavu a léčebné odpovědi na Docetaxel Mylan. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění, horečky a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání 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 Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky přípravku Docetaxel Mylan podávaného samostatně jsou: snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, nevolnost, zvracení, vřidky v ústech, průjem a únava.

Pokud je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, závažnost nežádoucích účinků se může zvýšit.

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

- zčervenání, změny na kůži, svědění
- tlak na hrudníku, dýchací obtíže
- horečka nebo třesavka
- bolest v zádech
- nízký tlak krve

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: V tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšené slzení oka
- otoky způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst obnoví)
- zarudnutí nebo otok dlaní a chodidel, které může vést k olupování kůže (toto se může také objevit na pažích, obličeji nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které se později mohou odlučovat
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vynechání menstruace
- otoky rukou, chodidel, nohou
- únava nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek tělesné hmotnosti.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza úst (kvasinková infekce)
- dehydratace
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšená hladina jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy).

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

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

Neznámá frekvence:

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

- pokles hladiny sodíku v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. 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 Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte Docetaxel Mylan po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici 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 ihned po otevření. Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

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

Použijte okamžitě po přidání do infuzního vaku, který je z jiného materiálu než PVC. Pokud roztok není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností by neměly překročit 6 hodin při teplotě do 25°C, včetně jedné hodiny infuze.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2 -8°C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml obsahuje

Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna injekční lahvička obsahuje docetaxelum 80 mg.

Pomocné látky jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol a kyselina citronová.

Jak Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml vypadá a co obsahuje toto balení

Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

Koncentrát je dodáván v injekční lahvičce vyrobené z čirého skla, s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhávacím víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml koncentrátu.

Jedna krabice obsahuje jednu nebo pět injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL MYLAN KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu před přípravou infuzního roztoku Docetaxel Mylan.

Doporučení pro bezpečnou manipulaci:

Docetaxel je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Mylan nutno dodržovat zásady bezpečnosti práce. Doporučuje se použití rukavic.

Při potřísnění kůže koncentrátem nebo infuzním roztokem Docetaxel Mylan ihned omyjte zasažené místo důkladně vodou a mýdlem. Při kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku Docetaxel Mylan se sliznicemi okamžitě vypláchněte postižené místo proudem vody.

Příprava pro nitrožilní podání:

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí nařazení rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.

- Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele. Požadovaná dávka pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. Např. pro dávku 140 mg docetaxelu je zapotřebí 7 ml docetaxelu koncentrátu pro přípravu roztoku.
- Za aseptických podmínek odeberte kalibrovanou injekční stříkačkou požadované množství koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Injekční lahvička přípravku Docetaxel Mylan obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.

- Požadovaný objem koncentráту pro přípravu infuzního roztoku vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahujícího buď 5 % roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.
- Po přidání do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu připravený dle doporučení stabilní 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25°C. Má být použit během 6 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání).
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin při teplotě uchovávání 2 až 8°C.
Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.
- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

Likvidace:

Veškerý materiál používaný k ředění a podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Příbalová Informace – Informace pro Uživatele

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku Docetaxelum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml používat
3. Jak se Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml a k čemu se používá

Název léčivé látky je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

Docetaxel Mylan Vám byl lékařem předepsán k léčbě rakoviny prsu, zvláštní formy rakoviny plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, rakoviny žaludku nebo rakoviny hlavy a krku.

- Při léčbě pokročilého rakoviny prsu může být Docetaxel Mylan podáván buď samotný nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.

- Při léčbě časného stádia rakoviny prsu s postižením lymfatických uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin může být Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.

- Při léčbě rakoviny plic může být Docetaxel Mylan podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.

- Při léčbě rakoviny prostaty je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.

- Při léčbě metastazující rakoviny žaludku je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

- Při léčbě rakoviny hlavy a krku je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml používat

Nesmíte užívat Docetaxel Mylan,

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Docetaxel Mylan
- jestliže je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký.
- pokud máte vážné postižení jater.

Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem Docetaxel Mylan Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro použití Docetaxel Mylan. V případě poklesu bílých krvinek se u Vás může vyskytnout s tím spojená horečka nebo infekce.

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

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

Budete požádán(a), abyste užíval(a) premedikaci sestávající z tablet kortikosteroidů k vnitřnímu užití jako je například dexamethason, a to jeden den před podáním Docetaxel Mylan, a pokračoval(a) jeden nebo dva dny po podání, aby se minimalizovalo riziko některých nežádoucích účinků, které se mohou objevit po podání infuze Docetaxel Mylan. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, nohou a dolních končetin nebo váhový přírůstek).

V průběhu léčby můžete dostávat léky pomáhající udržet dostatečný počet krvinek.

Docetaxel Mylan obsahuje alkohol. Poraďte se se svým lékařem, pokud trpíte závislostí na alkoholu nebo máte poruchu funkce jater. Viz také bod "Docetaxel Mylan obsahuje ethanol (alkohol)" uvedený níže.

Další léčivé přípravky a Docetaxel Mylan

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Docetaxel Mylan nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a Vy můžete spíše zažít jejich nežádoucí účinek.

Těhotenství, kojení a plodnost

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

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nesmíte otěhotnět a během léčby musíte používat vhodnou antikoncepci, protože Docetaxel Mylan může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem Docetaxel Mylan zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Mylan nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem Docetaxel Mylan, nemají během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě a před léčbou mají zvážit možnost konzervace spermatu, protože docetaxel může poškozovat mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie zkoumající ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje dosud nebyly provedeny.

Docetaxel Mylan obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent ethanolu (alkohol), tj. až 3,95 g v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 100 ml piva nebo 40 ml vína na jednu injekční lahvičku.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

Tuto skutečnost je třeba brát v úvahu u těhotných nebo kojících žen, dětí a rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo s epilepsií.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

Alkohol obsažený v tomto léčivém přípravku může zhoršit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml používá

Docetaxel Mylan Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

Obvyklé dávkování

Dávka léku bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a na celkovém stavu. Lékař vypočítá Váš tělesný povrch ve čtverečních metrech (m^2) a určí dávku léku, kterou dostanete.

Způsob a cesta podání

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

Četnost podávání

Infuzi budete dostávat zpravidla jedenkrát za 3 týdny.

Váš lékař může změnit dávku a četnost podávání v závislosti na Vašich krevních testech, celkovém stavu a léčebné odpovědi na Docetaxel Mylan. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění, horečky a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání 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 Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky přípravku Docetaxel Mylan podávaného samostatně jsou: snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek, vypadávání vlasů, nevolnost, zvracení, vřidky v ústech, průjem a únava.

Pokud je Docetaxel Mylan podáván v kombinaci s jinými chemoterapeutiky, závažnost nežádoucích účinků se může zvýšit.

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

- zčervenání, změny na kůži, svědění
- tlak na hrudníku, dýchací obtíže
- horečka nebo třesavka
- bolest v zádech
- nízký tlak krve

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: V tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšené slzení oka
- otoky způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst obnoví)
- zarudnutí nebo otok dlaní a chodidel, které může vést k olupování kůže (toto se může také objevit na pažích, obličeji nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které se později mohou odlučovat
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vynechání menstruace
- otoky rukou, chodidel, nohou
- únava nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek tělesné hmotnosti.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza úst (kvasinková infekce)
- dehydratace
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšená hladina jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy).

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

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

Neznámá frekvence:

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

- pokles hladiny sodíku v krvi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. 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 Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte Docetaxel Mylan po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici 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 ihned po otevření. Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele.

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

Použijte okamžitě po přidání do infuzního vaku, který je z jiného materiálu než PVC. Pokud roztok není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností by neměly překročit 6 hodin při teplotě do 25°C, včetně jedné hodiny infuze.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin, je-li uchováván při teplotě 2 -8°C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml obsahuje

Léčivou látkou je docetaxel. Jeden ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jedna injekční lahvička obsahuje docetaxelum 200 mg.

Pomocné látky jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol a kyselina citronová.

Jak Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml vypadá a co obsahuje toto balení

Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

Koncentrát je dodáván v injekční lahvičce vyrobené z čirého skla, s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhávacím víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml koncentrátu.

Jedna krabice obsahuje jednu nebo pět injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL MYLAN KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INFUZNÍHO ROZTOKU

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu před přípravou infuzního roztoku Docetaxel Mylan.

Doporučení pro bezpečnou manipulaci:

Docetaxel je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Mylan nutno dodržovat zásady bezpečnosti práce. Doporučuje se použití rukavic.

Při potřísnění kůže koncentrátem nebo infuzním roztokem Docetaxel Mylan ihned omyjte zasažené místo důkladně vodou a mýdlem. Při kontaktu koncentrátu nebo infuzního roztoku Docetaxel Mylan se sliznicemi okamžitě vypláchněte postižené místo proudem vody.

Příprava pro nitrožilní podání:

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

Docetaxel Mylan koncentrát pro přípravu infuzního roztoku nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí nařazení rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.

- Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele. Požadovaná dávka pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. Např. pro dávku 140 mg docetaxelu je zapotřebí 7 ml docetaxelu koncentrátu pro přípravu roztoku.
- Za aseptických podmínek odeberte kalibrovanou injekční stříkačkou požadované množství koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Injekční lahvička přípravku Docetaxel Mylan obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.

- Požadovaný objem koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahujícího buď 5 % roztok glukózy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.
- Po přidání do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu připravený dle doporučení stabilní 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25°C. Má být použit během 6 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání).
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin při teplotě uchovávání 2 až 8°C.
Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.
- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

Likvidace:

Veškerý materiál používaný k ředění a podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.