

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková lahvička Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelum (bezvodého). Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna lahvička koncentrátu obsahuje 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok.

Rozpouštědlo je bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Karcinom prostaty

Docetaxel Teva Pharma v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Doporučená dávka

Při léčbě karcinomu prsu a nemalobuněčného karcinomu plic je možno podat, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon

16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

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

Docetaxel je podáván v jednododinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii.

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 doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinom prostaty

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

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

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

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, by mělo 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, měla by být léčba ukončena.

V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnižší 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.

Zvláštní skupiny

Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů z léčby docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normy (HHN) a současného zvýšení 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 vyšší než HHN a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek HHN nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

Pediatrická populace

U dětí ve věku od 1 měsíce a mladších 18 let nebyla zatím stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Docetaxel Teva Pharma v léčbě karcinomu nosohltanu.

U pediatrické populace není relevantní použití přípravku Docetaxel Teva Pharma v indikacích karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu prostaty.

Starší pacienti

Na základě analýzy farmakokinetiky u této skupiny pacientů nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny.

4.3 Kontraindikace

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

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů $\leq 1\,500$ buněk/mm³.

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s těžkým poškozením jater, protože zde nejsou k dispozici žádné údaje (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 nemalobunčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexametazon v dávce 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence tělesných tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje 8 mg dexametazonu per os podaných 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 všech pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl 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 by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytovaly v menší míře než u pacientů, kteří primárně dostávali profylakticky G-CSF. Primární profylaktické podání G-CSF by mělo být zváženo u pacientů, kteří podstupují adjuvantní léčbu karcinomu prsu podáváním TAC, aby bylo zmírněno riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo neutropenické infekce). Pacienti, kteří dostávají TAC, musí být důkladně sledováni (viz bod 4.2 a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

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

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

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ společně s alkalickou fosfatázou $> 2,5 \times \text{ULN}$ a bilirubinem $> 1 \times \text{ULN}$; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčené docetaxelem v kombinaci.

Nemocní 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 nemocná kandidátkou léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měla by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé 3 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).

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

Pokud se u nemocných 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 nemocné monitorovány 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).

Leukémie

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

Pacientky s 4+ uzlinami

Vzhledem k tomu, že přínos pozorovaný u pacientek s 4+ 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 4+ uzlinami (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Pro použití docetaxelu v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u nemocných > 70 let je dostupné omezené množství dat.

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 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 karcinomen žaludku bylo z 300 pacientů (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem 74 pacientů ve věku 65 let nebo starší a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší.

Následující nežádoucí účinky (všech stupňů): letargie, stomatitis a infekce na základě neutropenie se u pacientů ve věku 65 let nebo starších vyskytovaly s frekvencí $\geq 10\%$ v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

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, terfenadin, ketokonazol, erytromycin a troleandomycin. Při léčbě pacientů těmito léčivými přípravky je třeba zvýšené opatrnosti, protože existuje potenciální nebezpečí významné interakce.

Docetaxel se silně váže na proteiny ($> 95\%$). 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 erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a valproát sodný, neovlivnily vazbu docetaxelu na proteiny. Podání dexametazonu neovlivnilo vazbu docetaxelu na proteiny. Docetaxel neovlivňuje vazbu digitoxinu.

Farmakokinetika docetaxelu, doxorubicinu a cyklofosfamidů 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.

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

Byly hlášeny klinické případy, které vypovídají o zvýšení toxicity docetaxelu při jeho kombinaci s ritonavirem. Mechanismem této interakce je inhibice CYP3A4, hlavního izoenzymu zodpovědného za mechanismus docetaxelu, ritonavirem. Na základě extrapolace údajů z farmakokinetické studie s ketokonazolem, která zahrnovala 7 pacientů, je třeba zvážit snížení dávky docetaxelu o 50 %, pokud je pacientům současně podáván silný inhibitor CYP3A4, např. azolová antimykotika, ritonavir a některé makrolidy (klaritromycin, telitromycin).

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 jasně indikován.

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 vylučován 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 počítat 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 prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v 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 termíny 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, stomatitis, 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 kapecitabin).

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji byly zaznamenány návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit tlaku na hrudníku, bolesti v zádech, 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 výjimečně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo- nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

Celkové 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, flebitis 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 přípravku Docetaxel 100 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %); Dysgeusie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorhagie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nausea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká: 0,2 %); Bolest břicha (těžká: 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké: 0,3 %)	Esofagitis (těžká: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (těžké: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %); Astenie (těžká: 11,2 %);	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi	

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Bolest	nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 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 73 % kožních reakcí bylo reverzibilních během 21 dní.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Nausea (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

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

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Nausea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (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 (těžká: 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 přípravku Docetaxel 100 mg/m² podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 seps	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeusie; Hypoaesthesie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitis	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitis; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nausea; Průjem; Zvracení; Zápcha; Stomatitis; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Erythém; 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 přípravku Docetaxel 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 u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem zvýšena ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % - dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/m² způsobuje neutropenii u 97 % pacientů, z toho u 76 % stupně 4, vezme-li se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Incidence febrilní neutropenie/neutropenické seps byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: <1 %); Parestesie (G3/4: <1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: <1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (G3/4: <1 %); Epistaxe (G3/4: <1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitis (G3/4: 18 %); Průjem (G3/4: 14 %); Nausea (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 %)	Dermatitis; Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %); Zabarvení nehtů; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 2 %); Arthralgie (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 hmotnosti; G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (9 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s prednisonem a prednizolonem u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 %); Dysgeusie (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	Nausea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (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		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká: 0,6 %)	

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Dysgeusie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: < 0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (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	Nausea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zápcha (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: < 0,1 %); 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 %); Arthralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém		

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	(G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti (G3/4: 0 %); Úbytek hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

Periferní senzoričká neuropatie přetrvávala během sledování u 10 pacientek z 84 nemocných, u kterých byla periferní senzoričká neuropatie přítomna při ukončení chemoterapie v rámci studie karcinomu prsu s pozitivními uzlinami (TAX 316).

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. S výjimkou jedné pacientky v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech déle než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky ve skupině TAC a 4 pacientky ve skupině FAC zemřely na srdeční selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve studii TAX 316 byla u 678 pacientek ve skupině léčené TAC a 645 pacientek ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie.

Na konci sledování se alopecie nadále vyskytovala u 29 pacientek (4,2 %) ve skupině léčené TAC a u 16 pacientek (2,4 %) ve skupině léčené FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Amenorhea přetrvávala během sledování u 121 pacientek z 202 nemocných, které měly amenorheu při ukončení chemoterapie v rámci studie TAX 316.

Celkové poruchy a lokální reakce po podání

Ve studii TAX 316 byl přetrvávající periferní edém pozorován u 19 ze 119 pacientek s periferním edémem ve skupině léčené TAC a 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 s lymfedémem na konci chemoterapie.

Akutní leukémie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX 316 byla hlášena akutní leukémie 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.

Při střední době sledování 77 měsíců se u 1 pacientky z 532 nemocných (0,2 %), které dostávaly docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid ve studii GEICAM 9805, vyskytla akutní leukémie. Nebyly hlášeny žádné případy ve skupině pacientek, které dostávaly fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid. Ani v jedné skupině nebyl u žádné pacientky diagnostikován myelodysplastický syndrom.

Neutropenické komplikace

Následující tabulka ukazuje, že výskyt neutropenie stupně 4, febrilní neutropenie a neutropenické infekce byl nižší u pacientek, které primárně dostávaly profylakticky G-CSF po závazném podání v TAC rameni GEICAM studie.

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 %); Nausea (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitis/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 %)
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšené slzení; Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischémie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nausea (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa; Esofagitis/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 lokální reakce po podání	Letargie, (G3/4: 3,4 %); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 324)

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 bližie neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anemie (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	Dysgeusie/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		Zvýšené slzení	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy slyšení (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischémie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nausea (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolest břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědění vyrážka	Suchá kůže; Olupování kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek hmotnosti		Přírůstek hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Gastrointestinální poruchy

Vzácně výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, gastrointestinální perforace, ischemická kolitis, kolitis a neutropenická enterokolitis. 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 předcházela 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 lokální reakce po podání

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 málo zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida. Pacient by měl být léčen G-CSF co nejdříve po zjištění předávkování. V případě potřeby by měla být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Taxany, ATC kód: L01CD 02

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

In vitro byla u docetaxelu v klonovacích testech zjištěna cytotoxicita vůči různým myším a lidským nádorovým buněčným řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitrobuňkových koncentrací s dlouhým buněčným residenčním časem. Navíc bylo zjištěno, že docetaxel působí na některé, ale ne všechny, buněčné linie produkující nadměrné množství p-glykoproteinu kódovaného genem "multidrug" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

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

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % versus 25 %, $p = 0,10$), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům, $p < 0,01$) a medián přežití (15,3 měsíce versus 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 %).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

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

U 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 týden.

Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednorodinové 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 jednorodinové 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 doba do progresu a procento odpovědi dvou ramen studie jsou dokumentovány v tabulce:

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

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

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

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

Karcinom prostaty

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

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

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

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

†Stratifikovaný log rank test

*Práh statistické významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20-115 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 jednorázovou 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 ^{14}C . 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 $\geq 1,5$ násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy $\geq 2,5$ násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Retence tekutin

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

Kombinovaná léčba

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

Cisplatina a 5-fluorouracil

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

Prednizon a dexametazon

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

Prednizon

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát
polysorbát 80
bezvodý ethanol

Rozpouštědlo
voda na injekci

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

- 18 měsíců.
- Roztok premixu: byla prokázána chemická i fyzikální stabilita po dobu 8 hodin, pokud je uchováván buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Infuzní roztok: byla prokázána chemická i fyzikální stabilita po dobu 4 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

- Jednu injekční lahvičku koncentráту a
- jednu injekční lahvičku rozpouštědla.
- Docetaxel Teva Pharma 20 mg lahvička

Lahvička 6 ml z čírého skla Typu I s brombutylovou gumovou zátkou a odtrhávacím (flip-off) víčkem.

Tato injekční lahvička obsahuje 0,72 ml roztoku docetaxelu 27,73 mg/ml v polysorbátu 80 (plnicí objem: 24,4 mg/0,88 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje docetaxelu, aby byly nahrazeny ztráty při přípravě premixu, které jsou způsobeny zpěněním roztoku, adhezí na stěnách lahvičky a „mrtvým objemem“. Toto přeplnění lahvičky zaručuje, že po naředění celým obsahem rozpouštědla přiloženého k lahvičce s docetaxelem je minimální aspirovaný objem 2 ml roztoku premixu s obsahem docetaxelu 10 mg/ml, což odpovídá udávanému množství 20 mg na lahvičku.

- Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva Pharma 20 mg lahvička

Lahvička 6 ml z čírého skla Typu I s brombutylovou gumovou zátkou a odtrhávacím (flip-off) víčkem.

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,28 ml vody na injekci (naplněný objem: 1,71 ml). Přidáním celého objemu lahvičky s rozpouštědlem k obsahu lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok Docetaxel Teva Pharma 20 mg je zaručena koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pokud se koncentrát Docetaxel Teva Pharma, roztok premixu nebo infuzní roztok dostane do kontaktu s pokožkou, ihned ji omyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud se koncentrát docetaxelu, roztok premixu nebo infuzní roztok dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

a) Příprava premixu roztoku Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxelu/ml)

Pokud uchováváte Docetaxel Teva Pharma v chladničce, vyjměte z ní požadované množství balení a ponechte je po dobu 5 minut při pokojové teplotě (do 25 °C).

Injekční stříkačkou s jehlou asepticky aspirujte z nakloněné lahvičky celý obsah rozpouštědla pro Docetaxel Teva Pharma.

Vstříkněte celý obsah injekční stříkačky do odpovídající lahvičky Docetaxel Teva Pharma.

Vyjměte stříkačku s jehlou a promíchejte opakovaným překlápěním lahvičky v ruce po dobu nejméně 45 sekund. Netřepejte.

Ponechte lahvičku s premixem stát po dobu 5 minut při pokojové teplotě (do 25 °C) a pak zkontrolujte, zda je roztok homogenní a čirý (napěnění je normální i po 5 minutách vzhledem k přítomnosti polysorbátu 80 ve směsi).

Roztok premixu obsahuje docetaxel o koncentraci 10 mg/ml a měl by být použit okamžitě po přípravě. Byla ale prokázána chemická i fyzikální stabilita roztoku premixu po dobu 8 hodin, pokud je uchováván buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C).

b) Příprava infuzního roztoku

Požadovaná dávka docetaxelu pro pacienta může vyžadovat více než 1 lahvičku s premixem. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, aspirujte za aseptických podmínek

kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou odpovídající objemu premixu, obsahující koncentraci docetaxelu 10 mg/ml z odpovídajícího počtu lahviček s premixem. Například dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

Požadovaný objem premixu vstříkněte do 250 ml non-PVC infuzního vaku, obsahující buď 5% roztok glukózy nebo 0,9% infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml).

Je-li požadována dávka vyšší než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

Infuzní roztok Docetaxel Teva Pharma je třeba použít v průběhu 4 hodin. Podává se intravenózně za aseptických podmínek v jednodinové infuzi při pokojové teplotě (do 25 °C) a normálních světelných podmínkách.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba roztok premixu i infuzní roztok přípravku Docetaxel Teva Pharma před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/10/662/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.01.2011

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 Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková lahvička Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelum (bezvodého). Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna lahvička koncentrátu obsahuje 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok.

Rozpouštědlo je bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Karcinom prostaty

Docetaxel Teva Pharma v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Doporučená dávka

Při léčbě karcinomu prsu a nemalobuněčného karcinomu plic je možno podat, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon

16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF.

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

Docetaxel je podáván v jednododinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii.

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 doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinom prostaty

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

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

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

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, by mělo 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, měla by být léčba ukončena.

V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou 75 mg/m² v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnižší 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.

Zvláštní skupiny

Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů z léčby docetaxelem dávkou 100 mg/m² v monoterapii, je u pacientů se zvýšenou hladinou transaminázy (ALT a/nebo AST) na více než 1,5násobek horní hranice normy (HHN) a současného zvýšení 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 vyšší než HHN a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek HHN nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

Pediatrická populace

U dětí ve věku od 1 měsíce a mladších 18 let nebyla zatím stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Docetaxel Teva Pharma v léčbě karcinomu nosohltanu.

U pediatrické populace není relevantní použití přípravku Docetaxel Teva Pharma v indikacích karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu prostaty.

Starší pacienti

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

4.3 Kontraindikace

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

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³.

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s těžkým poškozením jater, protože zde nejsou k dispozici žádné údaje (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 dexametazon v dávce 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence tělesných tekutin a závažnost hypersenzitivních reakcí. U nemocných s karcinomem prostaty se premedikuje 8 mg dexametazonu per os podaných 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 všech pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl 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 ti pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytovaly v menší míře než u pacientů, kteří primárně dostávali profylakticky G-CSF. Primární profylaktické podání G-CSF by mělo být zváženo u pacientů, kteří podstupují adjuvantní léčbu karcinomu prsu podáváním TAC, aby bylo zmírněno riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo neutropické infekce). Pacienti, kteří dostávají TAC, musí být důkladně sledováni (viz bod 4.2 a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

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

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

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST $> 1,5 \times \text{ULN}$ společně s alkalickou fosfatázou $> 2,5 \times \text{ULN}$ a bilirubinem $> 1 \times \text{ULN}$; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčené docetaxelem v kombinaci.

Nemocní 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 nemocná kandidátkou léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měla by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé 3 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).

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

Pokud se u nemocných 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 nemocné monitorovány 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).

Leukémie

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

Pacientky s 4+ uzlinami

Vzhledem k tomu, že přínos pozorovaný u pacientek s 4+ 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 4+ uzlinami (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Pro použití docetaxelu v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u nemocných > 70 let je dostupné omezené množství dat.

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 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 karcinomen žaludku bylo z 300 pacientů (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem 74 pacientů ve věku 65 let nebo starší a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší.

Následující nežádoucí účinky (všech stupňů): letargie, stomatitis a infekce na základě neutropenie se u pacientů ve věku 65 let nebo starších vyskytovaly s frekvencí $\geq 10\%$ v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

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, terfenadin, ketokonazol, erytromycin a troleandomycin. Při léčbě pacientů těmito léčivými přípravky je třeba zvýšené opatrnosti, protože existuje potenciální nebezpečí významné interakce.

Docetaxel se silně váže na proteiny ($> 95\%$). 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 erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicyláty, sulfametoxazol a valproát sodný, neovlivnily vazbu docetaxelu na proteiny. Podání dexametazonu 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.

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

Byly hlášeny klinické případy, které vypovídají o zvýšení toxicity docetaxelu při jeho kombinaci s ritonavirem. Mechanismem této interakce je inhibice CYP3A4, hlavního izoenzymu zodpovědného za mechanismus docetaxelu, ritonavirem. Na základě extrapolace údajů z farmakokinetické studie s ketokonazolem, která zahrnovala 7 pacientů, je třeba zvážit snížení dávky docetaxelu o 50 %, pokud je pacientům současně podáván silný inhibitor CYP3A4, např. azolová antimykotika, ritonavir a některé makrolidy (klaritromycin, telitromycin).

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 jasně indikován.

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 vylučován 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 počítat 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 prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v 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 termíny 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, stomatitis, 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 kapecitabin).

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Hypersenzitivní reakce se obvykle objevily během několika minut po začátku infuze docetaxelu a byly většinou mírné až středně těžké. Nejčastěji byly zaznamenány návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit tlaku na hrudníku, bolesti v zádech, dušnost a poléková 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 výjimečně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo- nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

Celkové 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, flebitis 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 přípravku Docetaxel 100 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %); Dysgeusie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemorhagie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nausea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká: 0,2 %); Bolest břicha (těžká: 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké: 0,3 %)	Esofagitis (těžká: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (těžké: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %); Astenie (těžká: 11,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup	

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 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 73 % kožních reakcí bylo reverzibilních během 21 dní.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného samostatně u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Nausea (G3/4: 3,3 %); Stomatitis (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

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

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Nausea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (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 (těžká: 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 přípravku Docetaxel 100 mg/m² podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 seps	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeusie; Hypoaesthesie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitis	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitis; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nausea; Průjem; Zvracení; Zápcha; Stomatitis; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Erythém; 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 přípravku Docetaxel 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 u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem zvýšena ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % - dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/m² způsobuje neutropenii u 97 % pacientů, z toho u 76 % stupně 4, vezme-li se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Incidence febrilní neutropenie/neutropenické seps byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: <1 %); Parestesie (G3/4: <1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: <1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %); Kašel (G3/4: <1 %); Epistaxe (G3/4: <1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitis (G3/4: 18 %); Průjem (G3/4: 14 %); Nausea (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 %)	Dermatitis; Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %); Zabarvení nehtů; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 2 %); Arthralgie (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 hmotnosti; G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (9 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s prednisonem a prednizolonem u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 %); Dysgeusie (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	Nausea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (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		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká: 0,6 %)	

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Dysgeusie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: < 0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (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	Nausea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zápcha (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: < 0,1 %); 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 %); Arthralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém		

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	(G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti (G3/4: 0 %); Úbytek hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

Periferní senzorická neuropatie přetrvávala během sledování u 10 pacientek z 84 nemocných, u kterých byla periferní senzorická neuropatie přítomna při ukončení chemoterapie v rámci studie karcinomu prsu s pozitivními uzlinami (TAX 316).

Srdeční poruchy

Ve studii TAX 316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. S výjimkou jedné pacientky v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech déle než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky ve skupině TAC a 4 pacientky ve skupině FAC zemřely na srdeční selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Ve studii TAX 316 byla u 678 pacientek ve skupině léčené TAC a 645 pacientek ve skupině léčené FAC hlášena alopecie přetrvávající během sledování po ukončení chemoterapie.

Na konci sledování se alopecie nadále vyskytovala u 29 pacientek (4,2 %) ve skupině léčené TAC a u 16 pacientek (2,4 %) ve skupině léčené FAC.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Amenorhea přetrvávala během sledování u 121 pacientek z 202 nemocných, které měly amenorheu při ukončení chemoterapie v rámci studie TAX 316.

Celkové poruchy a lokální reakce po podání

Ve studii TAX 316 byl přetrvávající periferní edém pozorován u 19 ze 119 pacientek s periferním edémem ve skupině léčené TAC a 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 s lymfedémem na konci chemoterapie.

Akutní leukémie/myelodysplastický syndrom

Po 10 letech sledování ve studii TAX 316 byla hlášena akutní leukémie 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.

Při střední době sledování 77 měsíců se u 1 pacientky z 532 nemocných (0,2 %), které dostávaly docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid ve studii GEICAM 9805, vyskytla akutní leukémie. Nebyly hlášeny žádné případy ve skupině pacientek, které dostávaly fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid. Ani v jedné skupině nebyl u žádné pacientky diagnostikován myelodysplastický syndrom.

Neutropenické komplikace

Následující tabulka ukazuje, že výskyt neutropenie stupně 4, febrilní neutropenie a neutropenické infekce byl nižší u pacientek, které primárně dostávaly profylakticky G-CSF po závazném podání v TAC rameni GEICAM studie.

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	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 %); Nausea (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitis/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 %)
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšené slzení; Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischémie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nausea (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa; Esofagitis/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 lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 3,4 %); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 324)

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	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 bližie neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anemie (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	Dysgeusie/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		Zvýšené slzení	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy slyšení (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischémie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nausea (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolest břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědění vyrážka	Suchá kůže; Olupování kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek hmotnosti		Přírůstek hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Gastrointestinální poruchy

Vzácně výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, gastrointestinální perforace, ischemická kolitis, kolitis a neutropenická enterokolitis. 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 předcházela 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 lokální reakce po podání

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 málo zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida. Pacient by měl být léčen G-CSF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby by měla být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Taxany, ATC kód: L01CD 02

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

In vitro byla u docetaxelu v klonovacích testech zjištěna cytotoxicita vůči různým myším a lidským nádorovým buněčným řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitrobuňkových koncentrací s dlouhým buněčným residenčním časem. Navíc bylo zjištěno, že docetaxel působí na některé, ale ne všechny, buněčné linie produkující nadměrné množství p-glykoproteinu kódovaného genem "multidrug" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

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

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % versus 25 %, $p = 0,10$), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům, $p < 0,01$) a medián přežití (15,3 měsíce versus 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 %).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

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

U 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 týdnů.

Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednorodinové 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 jednorodinové 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 doba do progresu a procento odpovědi dvou ramen studie jsou dokumentovány v tabulce:

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

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

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

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

Karcinom prostaty

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

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

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

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

†Stratifikovaný log rank test

*Práh statistické významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20-115 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 jednorázovou 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 ^{14}C . 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 $\geq 1,5$ násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy $\geq 2,5$ násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Retence tekutin

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

Kombinovaná léčba

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

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

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát
polysorbát 80
bezvodý ethanol

Rozpouštědlo
voda na injekci

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

- 18 měsíců.
- Roztok premixu: byla prokázána chemická i fyzikální stabilita po dobu 8 hodin, pokud je uchováván buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- Infuzní roztok: byla ale prokázána chemická i fyzikální stabilita po dobu 4 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

- Jednu injekční lahvičku koncentráту a
- jednu injekční lahvičku rozpouštědla.
- Docetaxel Teva Pharma 80 mg lahvička

Lahvička 15 ml z čirého skla Typu I s brombutylovou gumovou zátkou a odtrhávacím (flip-off) víčkem.

Tato injekční lahvička obsahuje 2,88 ml roztoku docetaxelu 27,73 mg/ml v polysorbátu 80 (plnicí objem: 94,4 mg/3,40 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje docetaxelu, aby byly nahrazeny ztráty při přípravě premixu, které jsou způsobeny zpěněním roztoku, adhezí na stěnách lahvičky a „mrtvým objemem“. Toto přeplnění lahvičky zaručuje, že po naředění celým obsahem rozpouštědla přiloženého k lahvičce s docetaxelem je minimální aspirovaný objem 8 ml roztoku premixu s obsahem docetaxelu 10 mg/ml, což odpovídá udávanému množství 80 mg na lahvičku.

- Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva Pharma 80 mg lahvička

Lahvička 15 ml z čirého skla Typu I s brombutylovou gumovou zátkou a odtrhávacím (flip-off) víčkem.

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 5,12 ml vody na injekci (naplněný objem: 6,29 ml). Přidáním celého objemu lahvičky s rozpouštědlem k obsahu lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok Docetaxel Teva Pharma 80 mg je zaručena koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pokud se koncentrát Docetaxel Teva Pharma, roztok premixu nebo infuzní roztok dostane do kontaktu s pokožkou, ihned ji omyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud se koncentrát docetaxelu, roztok premixu nebo infuzní roztok dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

a) Příprava premixu roztoku Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxelu/ml)

Pokud uchováváte Docetaxel Teva Pharma v chladničce, vyjměte z ní požadované množství balení a ponechte je po dobu 5 minut při pokojové teplotě (do 25 °C).

Injekční stříkačkou s jehlou asepticky aspirujte z nakloněné lahvičky celý obsah rozpouštědla pro Docetaxel Teva Pharma.

Vstříkněte celý obsah injekční stříkačky do odpovídající lahvičky Docetaxel Teva Pharma.

Vyjměte stříkačku s jehlou a promíchejte opakovaným překlápěním lahvičky v ruce po dobu nejméně 45 sekund. Netřepejte.

Ponechte lahvičku s premixem stát po dobu 5 minut při pokojové teplotě (do 25 °C) a pak zkontrolujte, zda je roztok homogenní a čirý (napěnění je normální i po 5 minutách vzhledem k přítomnosti polysorbátu 80 ve směsi).

Roztok premixu obsahuje docetaxel o koncentraci 10 mg/ml a měl by být použit okamžitě po přípravě. Byla ale prokázána chemická i fyzikální stabilita roztoku premixu po dobu 8 hodin, pokud je uchováván buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C).

b) Příprava infuzního roztoku

Požadovaná dávka docetaxelu pro pacienta může vyžadovat více než 1 lahvičku s premixem. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, aspirujte za aseptických podmínek

kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou odpovídající objemu premixu, obsahující koncentraci docetaxelu 10 mg/ml z odpovídajícího počtu lahviček s premixem. Například dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

Požadovaný objem premixu vstříkněte do 250 ml non-PVC infuzního vaku, obsahující buď 5% roztok glukózy nebo 0,9% infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml).

Je-li požadována dávka vyšší než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

Infuzní roztok Docetaxel Teva Pharma je třeba použít v průběhu 4 hodin. Podává se intravenózně za aseptických podmínek v jednorázové infuzi při pokojové teplotě (do 25 °C) a normálních světelných podmínkách.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba roztok premixu i infuzní roztok přípravku Docetaxel Teva Pharma před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/10/662/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.01.2011

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/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Nizozemsko

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Maďarsko

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Česká republika

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

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 LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Neuplatňuje se.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Neuplatňuje se.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 20 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok
docetaxelum

2. OBSAH F LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna jednodávková lahvička Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).
Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Koncentrát:
polysorbát 80, bezvodý ethanol.

Rozpouštědlo:
voda na injekci.

Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Jedno balení obsahuje:

- jednu injekční lahvičku 0,72 ml koncentrátu (20 mg docetaxelu),
- jednu injekční lahvičku 1,28 ml rozpouštědla (vody na injekci).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

UPOZORNĚNÍ: pro naředění koncentrátu je nutné použít celý obsah lahvičky s rozpouštědlem.

Rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn v infuzním ředidle.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

UCHOVÁVEJTE MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOSTATIKUM. Podávat pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním cytotoxických látek.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

Lahvičku 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

Lahvičky k jednorázovému použití.
Nepoužitelné léčivo nebo jeho zbytky musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/662/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – KONCENTRÁT 20 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát pro infuzní roztok
docetaxelum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,72 ml (náplň: 0,88 ml)

6. JINÉ

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – ROZPOUŠTĚDLO 20 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

voda na injekci
1,28 ml (náplň: 1,71 ml)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 80 mg

1. NAZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok
docetaxelum

2. OBSAH F LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna jednodávková lahvička Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého).
Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Koncentrát:
polysorbát 80, bezvodý ethanol.

Rozpouštědlo:
voda na injekci.

Pro další informace čtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Jedno balení obsahuje:

- jednu injekční lahvičku (2,88 ml) koncentrátu (80 mg docetaxelu),
- jednu injekční lahvičku (5,12 ml) rozpouštědla (vody na injekci).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

UPOZORNĚNÍ: pro naředění koncentrátu je nutné použít celý obsah lahvičky s rozpouštědlem.
Rekonstituovaný roztok musí být před podáním dále naředěn v infuzním ředidle.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

UCHOVÁVEJTE MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOSTATIKUM. Podávat pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním cytotoxických látek.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

Lahvičku 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

Lahvičky k jednorázovému použití.
Nepoužitelné léčivo nebo jeho zbytky musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/662/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – KONCENTRÁT 80 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát pro infuzní roztok
docetaxelum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

2,88 ml (náplň: 3,40 ml)

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – ROZPOUŠTĚDLO 80 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

voda na injekci
5,12 ml (náplň: 6,29 ml)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok docetaxelum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je Docetaxel Teva Pharma a k čemu se používá

Název tohoto přípravku je Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel je léčivá látka odvozená z jehličí tisů. Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

Docetaxel Teva Pharma Vám byl lékařem předepsán k léčbě nádoru prsu, zvláštní formy nádoru plic (nemalobuněčný karcinom plic) a karcinomu prostaty:

- Při léčbě pokročilého nádoru prsu může být podáván Docetaxel Teva Pharma samotný.
- Při léčbě nádoru plic může být Docetaxel Teva Pharma podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.
- Při léčbě karcinomu prostaty je Docetaxel Teva Pharma podáván v kombinaci s prednizolem nebo prednizolonem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Teva Pharma používat

NESMÍTE užívat Docetaxel Teva Pharma, jestliže

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

Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem Docetaxel Teva Pharma Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro užití přípravku Docetaxel Teva Pharma. 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 například dexametazon, a to jeden den před podáním přípravku Docetaxel Teva Pharma, a pokračoval/a jeden nebo dva dny po podání, aby se minimalizovalo riziko některých nežádoucích účinků, které se mohou objevit po podání infuze Docetaxel Teva Pharma. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, nohou a dolních končetin nebo váhový přírůstek).

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

Další léčivé přípravky a Docetaxel Teva Pharma

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Docetaxel Teva Pharma nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a u Vás se může spíše vyskytnout jejich nežádoucí účinek.

Těhotenství, kojení a fertilita

Porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

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

Během léčby přípravkem Docetaxel Teva Pharma nesmíte otěhotnět a během léčby musíte používat vhodnou antikoncepci, protože Docetaxel Teva Pharma může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby Docetaxel Teva Pharma zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Teva Pharma nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem Docetaxel Teva Pharma, by neměli během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě, a před léčbou by měli 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.

3. Jak se Docetaxel Teva Pharma používá

Docetaxel Teva Pharma Vám bude podán zdravotním odborníkem.

Obvyklé dávkování

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

Způsob a cesta podání

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění 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 Teva Pharma podávaného samostatně jsou: snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek, alopecie, nausea (nevolnost), zvracení, vřidky v ústech, průjem a únava.

Pokud je Docetaxel Teva Pharma 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 krevní tlak

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 Teva Pharma se mohou objevit následující nežádoucí účinky a jejich frekvence se může lišit podle kombinace léčiv, 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 a svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka
- otékání způsobené porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- zvýšená nosní sekrece, zánět krku a nosu, kašel
- krvácení z nosu
- vřidky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjem, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst zpravidla 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
- otékání rukou, chodidel, nohou
- únava; nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek hmotnosti

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza úst
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v těle)
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácivost
- 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 otékání
- 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Docetaxel Teva Pharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekčních lahvičkách.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

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

Připravený roztok (premix) je nutno použít ihned po přípravě. Bylo však prokázáno, že roztok premixu je chemicky i fyzikálně stabilní po dobu 8 hodin při uchovávání buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C).

Infuzní roztok je nutno použít do 4 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

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

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje injekční lahvička s koncentrátem Docetaxel Teva Pharma:

- Léčivou látkou je docetaxelum. Jedna lahvička přípravku koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80 a 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu.

Co obsahuje injekční lahvička s rozpouštědlem:

Voda na injekci.

Jak Docetaxel Teva Pharma vypadá a co obsahuje toto balení:

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok.

Jedno balení obsahuje:

- lahvičku 6 ml z čirého skla s odtrhacím (flip-off) víčkem obsahující 0,72 ml koncentrátu a
- lahvičku 6 ml z čirého skla s odtrhacím (flip-off) víčkem obsahující 1,28 ml rozpouštědla.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

Výrobce:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem, Nizozemsko

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Maďarsko

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Česká republika

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark ApS

Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd

Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH

Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech

Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.

Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé

Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy

Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 0289 17981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Sverige

Teva Sweden AB

Тηλ: +30 210 72 79 099

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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/>.

Přípavek již není registrován

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg KONCENTRÁTU A ROZPOUŠTĚDLA PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl/a celý obsah tohoto návodu buď před přípravou roztoku premixu Docetaxel Teva Pharma, nebo před přípravou infuzního roztoku Docetaxel Teva Pharma.

1. SLOŽENÍ

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok je čirý, viskózní, žlutý až žlutohnědý roztok obsahující bezvodý docetaxel v koncentraci 27,73 mg/ml v polysorbátu 80. Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva Pharma je voda na injekci.

2. BALENÍ PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva Pharma se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku přípravku Docetaxel Teva Pharma (20 mg) a jednu injekční lahvičku s odpovídajícím rozpouštědlem pro Docetaxel Teva Pharma.

Injekční lahvičky Docetaxel Teva Pharma uchovávejte při teplotě do 25 °C a chraňte je před světlem. Docetaxel Teva Pharma se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekčních lahvičkách.

2.1. Injekční lahvička s docetaxelem 20 mg:

- Injekční lahvička pro docetaxel 20 mg má objem 6 ml, je z čirého skla a je opatřena brombutylovým gumovým uzávěrem a odtrhávacím víčkem (flip-off cap).
- Injekční lahvička pro docetaxel 20 mg obsahuje roztok docetaxelu v polysorbátu 80 v koncentraci 27,73 mg/ml.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg/0,72 ml roztoku docetaxelu v polysorbátu 80 o koncentraci 27,73 mg/ml (plnicí objem: 24,4 mg/0,88 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje docetaxelu, aby byly nahrazeny ztráty při přípravě premixu (viz bod 4), které jsou způsobeny zpěněním roztoku, adhezí na stěnách lahvičky a „mrtvým objemem“. Toto přeplnění lahvičky zaručuje, že po naředění celým obsahem rozpouštědla přiloženého k docetaxelu je minimální aspirovaný objem roztoku premixu s obsahem docetaxelu o koncentraci 10 mg/ml 2 ml, což odpovídá udávanému množství 20 mg na lahvičku.

2.2. Injekční lahvička s rozpouštědlem pro docetaxel 20 mg:

- Injekční lahvička s rozpouštědlem pro docetaxel 20 mg má obsah 6 ml, je z čirého skla a je opatřena brombutylovým gumovým uzávěrem a odtrhávacím víčkem (flip-off cap).
- Složení rozpouštědla pro docetaxel je voda na injekci.
- Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,28 ml vody na injekci (plnicí objem: 1,71 ml). Přidáním celého obsahu lahvičky rozpouštědla k obsahu lahvičky přípravku Docetaxel Teva Pharma 20 mg se zajistí koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

Docetaxel Teva Pharma je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Teva Pharma nutno dodržovat zásady pro bezpečnou práci s cytostatiky. Doporučuje se použití rukavic.

Při potřísnění kůže koncentrátem, roztokem premixu nebo infuzním roztokem přípravku Docetaxel Teva Pharma ihned omyjte zasažené místo důkladně vodou a mýdlem. Při kontaktu koncentrátu, roztoku premixu nebo infuzního roztoku přípravku Docetaxel Teva Pharma se sliznicemi se doporučuje důkladný výplach postiženého místa proudem vody.

4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ

4.1. Příprava roztoku premixu přípravku Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxelu/ml)

- 4.1.1** Pokud uchovávejte lahvičky v chladničce, ponechejte potřebný počet balení přípravku Docetaxel Teva Pharma stát při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 5 minut.
- 4.1.2** Injekční stříkačkou s jehlou asepticky aspirujte z nakloněné lahvičky celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.3** Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do příslušné lahvičky přípravku Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.4** Jehlu se stříkačkou vytáhněte a obsah lahvičky promíchejte opakovaným překlápěním lahvičky po dobu nejméně 45 sekund. Neprotřepávejte.
- 4.1.5** Lahvičku s roztokem premixu ponechejte stát při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 5 minut a poté zkontrolujte, zda je roztok homogenní a čirý (zpěnění roztoku je i po uplynutí 5 minut normální vzhledem k obsahu polysorbátu 80 ve složení).

Roztok premixu obsahuje docetaxel v koncentraci 10 mg/ml a měl by být použit ihned po přípravě. Bylo ale prokázáno, že premix je chemicky i fyzikálně stabilní 8 hodin při uchování buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C).

4.2. Příprava infuzního roztoku

- 4.2.1** Požadovaná dávka docetaxelu pro pacienta může vyžadovat více než 1 lahvičku s premixem. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, aspirujte za aseptických podmínek kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou odpovídající objem premixu, obsahující koncentraci docetaxelu 10 mg/ml z odpovídajícího počtu lahviček s premixem. Například dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.
- 4.2.2** Vstříkněte požadovaný objem premixu do 250 ml non-PVC infuzního vaku obsahující buď 5% roztok glukózy nebo 0,9% infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml). Pokud by byla potřeba vyšší dávka než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzních nádob tak, aby koncentrace infuzního roztoku nebyla vyšší než 0,74 mg/ml.
- 4.2.3** Ručně promíchejte infuzní vak nebo láhev otáčivým pohybem.
- 4.2.4** Infuzní roztok přípravku Docetaxel Teva Pharma je nutno použít během 4 hodin a musí být asepticky podán formou jednohodinové infuze při pokojové teplotě (do 25 °C) a normálních světelných podmínkách.
- 4.2.5** Jako u všech parenterálních přípravků je nutno roztok premixu i infuzní roztok přípravku Docetaxel Teva Pharma před podáním ještě vizuálně zkontrolovat, nelze použít roztoky obsahující sraženiny. Takové roztoky musí být vyřazeny.

5. LIKVIDACE

Veškerý materiál použitý pro naředění i podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok docetaxelum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

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

1. Co je Docetaxel Teva Pharma a k čemu se používá

Název tohoto přípravku je Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel je léčivá látka odvozená z jehličí tisů. Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

Docetaxel Teva Pharma Vám byl lékařem předepsán k léčbě nádoru prsu, zvláštní formy nádoru plic (nemalobuněčný karcinom plic) a karcinomu prostaty.

- Při léčbě pokročilého nádoru prsu může být podáván Docetaxel Teva Pharma samotný.
- Při léčbě nádoru plic může být Docetaxel Teva Pharma podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.
- Při léčbě karcinomu prostaty je Docetaxel Teva Pharma podáván v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Teva Pharma používat

NESMÍTE užívat Docetaxel Teva Pharma, jestliže

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

Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem Docetaxel Teva Pharma Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro užití přípravku Docetaxel Teva Pharma. 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 například dexametazon, a to jeden den před podáním přípravku Docetaxel Teva Pharma, a pokračoval/a jeden nebo dva dny po podání, aby se minimalizovalo riziko některých nežádoucích účinků, které se mohou objevit po podání infuze Docetaxel Teva Pharma. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, nohou a dolních končetin nebo váhový přírůstek).

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

Další léčivé přípravky a Docetaxel Teva Pharma

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Docetaxel Teva Pharma nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a u Vás se může spíše vyskytnout jejich nežádoucí účinek.

Těhotenství, kojení a fertilita

Porad'te se se svým lékařem dříve než začnete užívat jakýkoliv lék.

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

Během léčby přípravkem Docetaxel Teva Pharma nesmíte otěhotnět a během léčby musíte používat vhodnou antikoncepci, protože Docetaxel Teva Pharma může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby Docetaxel Teva Pharma zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Teva Pharma nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem Docetaxel Teva Pharma, by neměli během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počít dítě, a před léčbou by měli 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.

3. Jak se Docetaxel Teva Pharma používá

Docetaxel Teva Pharma Vám bude podán zdravotním odborníkem.

Obvyklé dávkování

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

Způsob a cesta podání

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění 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 Teva Pharma podávaného samostatně jsou: snížení počtu červených krvinek nebo bílých krvinek, alopecie, nausea (nevolnost), zvracení, vřidky v ústech, průjem a únava.

Pokud je Docetaxel Teva Pharma 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 krevní tlak

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 Teva Pharma se mohou objevit následující nežádoucí účinky a jejich frekvence se může lišit podle kombinace léčiv, 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 a svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka
- otékání způsobené porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- zvýšená nosní sekrece, zánět krku a nosu, kašel
- krvácení z nosu
- vřidky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjem, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst zpravidla 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
- otékání rukou, chodidel, nohou
- únava; nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek hmotnosti

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza úst
- dehydratace (ztráta a nedostatek vody v těle)
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácivost
- 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 otékání
- 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, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Docetaxel Teva Pharma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekčních lahvičkách.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

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

Připravený roztok (premix) je nutno použít ihned po přípravě. Bylo však prokázáno, že roztok premixu je chemicky i fyzikálně stabilní po dobu 8 hodin při uchovávání buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C).

Infuzní roztok je nutno použít do 4 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

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

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje injekční lahvička s koncentrátem Docetaxel Teva Pharma:

- Léčivou látkou je docetaxelum. Jedna lahvička přípravku koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80 a 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu.

Co obsahuje injekční lahvička s rozpouštědlem:

Voda na injekci.

Jak Docetaxel Teva Pharma vypadá a co obsahuje toto balení:

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok.

Jedno balení obsahuje:

- lahvičku 15 ml z čirého skla s odtrhávacím (flip-off) víčkem obsahující 2,88 ml koncentrátu a
- lahvičku 15 ml z čirého skla s odtrhávacím (flip-off) víčkem obsahující 5,12 ml rozpouštědla.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nizozemsko

Výrobce:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem, Nizozemsko

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Maďarsko

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polsko

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Česká republika

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark ApS

Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd

Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH

Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech

Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

Norge

Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.

Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé

Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy

Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 0289 17981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.

Sverige

Teva Sweden AB

Тηλ: +30 210 72 79 099

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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/>.

Přípavek již není registrován

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg KONCENTRÁTU A ROZPOUŠTĚDLA PRO INFUZNÍ ROZTOK

Je důležité, abyste si přečetl/a celý obsah tohoto návodu buď před přípravou roztoku premixu Docetaxel Teva Pharma, nebo před přípravou infuzního roztoku Docetaxel Teva Pharma.

1. SLOŽENÍ

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok je čirý, viskózní, žlutý až žlutohnědý roztok obsahující bezvodý docetaxel v koncentraci 27,73 mg/ml v polysorbátu 80. Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva Pharma je voda na injekci.

2. BALENÍ PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva Pharma se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku přípravku Docetaxel Teva Pharma (80 mg) a jednu injekční lahvičku s odpovídajícím rozpouštědlem pro Docetaxel Teva Pharma.

Injekční lahvičky Docetaxel Teva Pharma uchovávejte při teplotě do 25 °C a chraňte je před světlem. Docetaxel Teva Pharma se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekčních lahvičkách.

2.1 Injekční lahvička s docetaxelem 80 mg:

- Injekční lahvička pro docetaxel 80 mg má objem 15 ml, je z čirého skla a je opatřena brombutylovým gumovým uzávěrem a odtrhacím víčkem (flip-off cap).
- Injekční lahvička pro docetaxel 80 mg obsahuje roztok docetaxelu v polysorbátu 80 v koncentraci 27,73 mg/ml.
- Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg/2,88 ml roztoku docetaxelu v polysorbátu 80 o koncentraci 27,73 mg/ml (plnicí objem: 94,4 mg/3,40 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje docetaxelu, aby byly nahrazeny ztráty při přípravě premixu (viz bod 4), které jsou způsobeny zpěněním roztoku, adhezí na stěnách lahvičky a „mrtvým objemem“. Toto přeplnění lahvičky zaručuje, že po naředění celým obsahem rozpouštědla přiloženého k docetaxelu je minimální aspirovaný objem roztoku premixu s obsahem docetaxelu o koncentraci 10 mg/ml 8 ml, což odpovídá udávanému množství 80 mg na lahvičku.

2.2 Injekční lahvička s rozpouštědlem pro docetaxel 80 mg:

- Injekční lahvička s rozpouštědlem pro docetaxel 80 mg má obsah 15 ml, je z čirého skla a je opatřena brombutylovým gumovým uzávěrem a odtrhacím víčkem (flip-off cap).
- Složení rozpouštědla pro docetaxel je voda na injekci.
- Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 5,12 ml vody na injekci (plnicí objem: 6,29 ml). Přidáním celého obsahu lahvičky rozpouštědla k obsahu lahvičky přípravku Docetaxel Teva Pharma 80 mg se zajistí koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

Docetaxel Teva Pharma je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je při manipulaci a přípravě roztoků Docetaxel Teva Pharma nutno dodržovat zásady pro bezpečnou práci s cytostatiky. Doporučuje se použití rukavic.

Při potřísnění kůže koncentrátem, roztokem premixu nebo infuzním roztokem přípravku Docetaxel Teva Pharma ihned omyjte zasažené místo důkladně vodou a mýdlem. Při kontaktu koncentrátu, roztoku premixu nebo infuzního roztoku přípravku Docetaxel Teva Pharma se sliznicemi se doporučuje důkladný výplach postiženého místa proudem vody.

4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ

4.1. Příprava roztoku premixu přípravku Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxelu/ml)

- 4.1.1** Pokud uchovávejte lahvičky v chladničce, ponechejte potřebný počet balení přípravku Docetaxel Teva Pharma stát při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 5 minut.
- 4.1.2.** Injekční stříkačkou s jehlou asepticky aspirujte z nakloněné lahvičky celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.3.** Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do příslušné lahvičky přípravku Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.4** Jehlu se stříkačkou vytáhněte a obsah lahvičky promíchejte opakovaným překlápěním lahvičky po dobu nejméně 45 sekund. Neprotřepávejte.
- 4.1.5.** Lahvičku s roztokem premixu ponechejte stát při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu 5 minut a poté zkontrolujte, zda je roztok homogenní a čirý (zpěnění roztoku je i po uplynutí 5 minut normální vzhledem k obsahu polysorbátu 80 ve složení).

Roztok premixu obsahuje docetaxel v koncentraci 10 mg/ml a měl by být použit ihned po přípravě. Bylo ale prokázáno, že premix je chemicky i fyzikálně stabilní 8 hodin při uchovávání buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C).

4.2. Příprava infuzního roztoku

- 4.2.1.** Požadovaná dávka docetaxelu pro pacienta může vyžadovat více než 1 lahvičku s premixem. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, aspirujte za aseptických podmínek kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou odpovídající objem premixu, obsahující koncentraci docetaxelu 10 mg/ml z odpovídajícího počtu lahviček s premixem. Například dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.
- 4.2.2.** Vstříkněte požadovaný objem premixu do 250 ml non-PVC infuzního vaku obsahující buď 5% roztok glukózy nebo 0,9% infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml). Pokud by byla potřeba vyšší dávka než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzních nádob tak, aby koncentrace infuzního roztoku nebyla vyšší než 0,74 mg/ml.
- 4.2.3.** Ručně promíchejte infuzní vak nebo láhev otáčivým pohybem.
- 4.2.4** Infuzní roztok přípravku Docetaxel Teva Pharma je nutno použít během 4 hodin a musí být asepticky podán formou jednohodinové infuze při pokojové teplotě (do 25 °C) a normálních světelných podmínkách.
- 4.2.5.** Jako u všech parenterálních přípravků je nutno roztok premixu i infuzní roztok přípravku Docetaxel Teva Pharma před podáním ještě vizuálně zkontrolovat, nelze použít roztoky obsahující sraženiny. Takové roztoky musí být vyřazeny.

5. LIKVIDACE

Veškerý materiál použitý pro naředění i podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Přípavek již není registrován