

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelum.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 80 mg.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 160 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje 0,5 ml bezvodého ethanolu (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 2 ml bezvodého ethanolu (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok
Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentrátu obsahuje 4 ml bezvodého ethanolu (3,16 g).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je čirý světle žlutý až hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

Docetaxel Accord v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem je indikován k adjuvantní léčbě u pacientů:

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

U operabilního karcinomu prsu s negativními uzlinami je možné zahájit adjuvantní léčbu pouze u těch pacientek, které splňují podmínky pro chemoterapii v souladu s mezinárodně uznávanými kritérii pro primární léčbu časného stádia karcinomu prsu (viz bod 5.1).

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

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

Docetaxel Accord v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u něhož je prokázána nadměrná overexpreseHER2 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

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

Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

Karcinom prostaty

Docetaxel Accord v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty. Docetaxel Accord v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednisonem nebo prednizolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

Adenokarcinom žaludku

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

Karcinom hlavy a krku

Docetaxel Accord je v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem indikován k indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomů žaludku a hlavy a krku je možno užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako

například dexamethason 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4).

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

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

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

Docetaxel je podáván v jednodinové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m^2 podaná 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m^2 a cyklofosfamidu 500 mg/m^2 jednou za 3 týdny, celkem 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby). K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m^2 v monoterapii. Při léčbě v první linii se docetaxel v dávce 75 mg/m^2 podává v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m^2).

V kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m^2 jednou za 3 týdny, trastuzumab se podává 1x týdně. V pivotní studii byla úvodní infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře snášena. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro nemocné léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie se doporučuje docetaxel v dávce 75 mg/m^2 , po němž bezprostředně následuje cisplatina v dávce 75 mg/m^2 po dobu 30-60 minut. K léčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m^2 v monoterapii.

Karcinom prostaty

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m^2 . Prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně perorálně je podáván kontinuálně (viz bod 5.1).

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m^2 každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednisolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m^2 ve formě hodinové infuze, po níž následuje cisplatina v dávce 75 mg/m^2 ve formě 1-3 hodiny trvající infuze (obě pouze v den 1). Dále pak fluoruracil 750 mg/m^2 za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity se má profylakticky použít G-CSF (viz také Úprava dávky v průběhu léčby).

Karcinom hlavy a krku

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

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

Pro úpravu dávek cisplatin a fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

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

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

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

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

V kombinaci s cisplatinou

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

V kombinaci s kapecitabinem

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

- V případě každého dalšího projevu toxicity nebo při jakékoli toxicitě stupně 4 ukončete podávání docetaxelu.

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

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

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

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

Pro úpravu dávky cisplatinu a fluoruracilu se řiďte příslušným souhrnem údajů o přípravku.

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

Zvláštní skupiny

Nemocní s poruchou funkce jater

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

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

Pediatriká populace

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

U pediatriké populace není použití docetaxelu relevantní v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku nezahrnující nasofaryngeální karcinom typu II a III méně diferencovaný.

Starší osoby

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

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

Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, se má provádět časté monitorování kompletního krevního obrazu. Pacientům se má docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na $\geq 1\,500$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

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

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

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

Gastrointestinální reakce

U pacientů s neutropenií se doporučuje zvýšená opatrnost, a to zejména z důvodu rizika rozvoje gastrointestinálních komplikací. Ačkoliv se většina takových případů vyskytla během prvního nebo druhého cyklu léčby docetaxelem, enterokolitida se může rozvinout kdykoliv a může vést k úmrtí již od prvního dne svého nástupu. Pacienti musí být pečlivě sledováni pro záchyt časných projevů závažné gastrointestinální toxicity (viz body 4.2, 4.4 Hematologie a 4.8).

Hypersenzitivní reakce

Pacienti mají být pozorně sledováni, zda u nich zejména v průběhu první a druhé infúze nedochází k hypersenzitivním reakcím. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout v průběhu několika málo minut po zahájení infuze docetaxelu. Musí proto být k dispozici prostředky k léčbě hypotenze a bronchospazmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehkými symptomy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka/erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

Kožní reakce

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

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

Retence tekutin

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

Respirační poruchy

Byly hlášeny případy syndromu akutní dechové tísně, intersticiální pneumonie/pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání, které mohou být fatální. U pacientů léčených současně radioterapií byla hlášena radiační pneumonitida. V případě nového výskytu nebo zhoršení plicních příznaků má být pacient pečlivě monitorován, neodkladně vyšetřen a léčen odpovídajícím způsobem. Doporučuje se přerušit léčbu docetaxelem, dokud není stanovena diagnóza. Včasné zahájení podpurné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek ULN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek ULN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepse a krvácení ze zažívacího traktu, které může být fatální; dále febrilní neutropenie, infekce, trombocytopenie, stomatitida a astenie. Proto je u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních

testů (JT) doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m². Hodnoty JT by se měly stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

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

V pivotalní klinické studii hodnotící léčbu pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli z léčby vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x ULN. U těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel se nemá použít, pokud není přísně indikován. Pro další indikace nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poruchou funkce jater léčených docetaxelem v kombinaci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

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

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

Poruchy oka

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

Další primární malignity

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

Syndrom nádorového rozpadu

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

Ostatní

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

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

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání (congestive heart failure, CHF)

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

Pacienti s pozitivními 4 a více uzlinami

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

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastročně rezistentního karcinomu prostaty

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

Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

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

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

Ve studii s karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v fázi III. studie a 79 pacientů ve II. fázi studie), léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem, 74 pacientů ve věku

65 let nebo starších a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích příhod u starších osob vyšší. Incidence následujících nežádoucích účinků (všech stupňů): letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší osoby léčené TCF mají být pečlivě monitorovány.

Pomocné látky

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

Je škodlivý pro alkoholiky.

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

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může mít vliv na účinky jiných léčivých přípravků.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, musí být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře. Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

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 (viz bod 5.3). 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 jednoznačně indikováno.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Množství alkoholu v tomto přípravku a nežádoucí účinky tohoto přípravku mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům má být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

Nežádoucí účinky s možnou či pravděpodobnou souvislostí 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 (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v III. fázi studie a 79 pacientů v II. fázi studie) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a ADT.

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

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

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

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

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

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Lokální reakce v místě infuze byly většinou mírné a vyskytly se ve formě hyperpigmentace, zánětu, zarudnutí nebo suchosti kůže, flebitidy nebo vzniku extravazátů a otoku žil.

Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pohrudniční výpotek, perikardiální výpotek, ascites a zvýšení tělesné hmotnosti. Periferní edém se obvykle objevuje nejprve na dolních končetinách s možností generalizace spolu se zvýšením tělesné hmotnosti o 3 kg nebo více. Retence tekutin je kumulativní co do výskytu a závažnosti (viz bod 4.4).

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně 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 sensorická neuropatie (G3: 4,1 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 4 %); Dysgeuzie (závažná: 0,07 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; Hypertenze; Hemoragie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nausea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Ezofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %)	Reakce v místě aplikace;	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (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 sensorická neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %);	Zácpa

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
	Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	
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 docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida(G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); Zácpa		

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 8,1 %); Retence tekutin (závažná: 1,2 %); Bolest	Reakce v místě aplikace	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); 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 senzoričká neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Reakce v místě aplikace; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

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

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

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.

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

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (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 senzoričká neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeuzie (G3/4: 0 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Snížení funkce levé komory srdeční (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		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 docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	

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

^a Ze studie GETUG AFU15

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
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 %)	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0%)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

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

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

Srdeční poruchy

Ve studii TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání. S výjimkou jedné pacientky v každé skupině byla diagnóza CHF stanovena ve všech případech déle než 30 dní po ukončení léčby. Dvě pacientky ve skupině TAC a 4 pacientky ve skupině FAC zemřely na srdeční selhání.

Ve studii GEICAM 9805 se u 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny TAC a 3 pacientek (0,6 %) ze skupiny FAC rozvinulo městnavé srdeční selhání během sledování po léčbě.

Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování 10 let a 5 měsíců) neměla ve skupině TAC ani jedna pacientka CHF a jedna pacientka z TAC skupiny zemřela v důsledku dilatační kardiomyopatie. Ve skupině FAC přetrvávalo CHF u 1 pacientky (0,2 %).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Na konci sledování (skutečný medián doby sledování 8 let) byla alopecie nadále pozorována u 29 pacientek ve skupině léčené TAC (3,9 %) a u 16 pacientek ve skupině FAC (2,2 %).

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

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 202 ze 744 pacientek (27,2 %) ve skupině TAC a u 125 ze 736 pacientek (17,0 %) ve skupině FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 8 let) amenorea přetrvávala u 121 ze 744 pacientek (16,3 %) ze skupiny TAC a u 86 pacientek (11,7 %) ze skupiny FAC. Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci období sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

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

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientek (0,8 %) ve skupině léčené TAC a u 2 pacientek (0,4 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetrvával u žádné pacientky (0 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC. Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetrvával během doby sledování po léčbě u 5 pacientek (0,9 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientek (0,4 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

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

Akutní leukémie / Myelodysplastický syndrom

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

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

Neutropenické komplikace

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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	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 sensorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie; Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšené slzení Konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu		Porucha sluchu	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie, (G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závrať (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Porucha sluchu (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischemie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8 %); Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá kůže; Deskvamace	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti		Zvýšení tělesné hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

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

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Gastrointestinální poruchy

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

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

Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Poruchy ledvin a močových cest

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána radiační „recall“ reakce.

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

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

Poruchy metabolismu a výživy

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializovaném pracovišti a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida. Pacient má být léčen G-CSF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby má být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

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

Údaje z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a celkovým stavem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 80 %, ve věku mezi 18 a 70 lety. Po stratifikaci dle počtu pozitivních uzlin (1-3, 4+) bylo randomizováno 1491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m² v jednodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidu 500 mg/m² (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m² následovaným fluorouracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, celkem v 6 cyklech. Docetaxel se aplikoval v jednodinové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podávány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF se podával jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, protražovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi – ciprofloxacin 500 mg p.o dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo medián sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS příhodě anebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

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

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

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

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
Počet pozitivních uzlin							
Celkem	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*poměr rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika*	95% CI
Celkem	539	0,68	0,49-0,93
Věková kategorie 1			
<50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥50 let	279	0,67	0,43-1,05
Věková kategorie 2			
<35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥35 let	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálních receptorů			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
Velikost nádoru			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (včetně stupně “nehodnoceno”)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
Stav menopauzy			
Premenopauzální	285	0,64	0,40-1
Postmenopauzální	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Poměr rizika (TAC/FAC)	
Podskupiny	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	hodnota p
Vyhovuje relativní indikaci pro chemoterapii ^a				

Ne	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ano	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid

FAC = fluoruracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

Docetaxel v monoterapii

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

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

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

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti předlčení antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m² jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m² v 3hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

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

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

Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem

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

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

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

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

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem

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

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

TTP = doba do progresu; “ne” – nestanoveno nebo dosud nedosaženo.

¹ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

² Odhadovaná střední doba přežití

Docetaxel v kombinaci s kapecitabinem

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek k léčbě docetaxelem (75 mg/m^2 v jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabinem (1250 mg/m^2 dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m^2 v jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ($p = 0,0126$). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (docetaxel

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

Nemalobuněčný karcinom plic

Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

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

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

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

Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m^2 v jednodinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m^2 podané během 30 – 60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m^2 v jednodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m^2 aplikovaným po dobu 6 – 10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m^2 v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední doba do progresse a výskyt odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

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

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

Sekundární 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 cílových parametrů podporovaly výsledky primárního cílového parametru.

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

Karcinom prostaty

Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u nemocných s kastročně rezistentním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících léčebných skupin:

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

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

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

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

[†]Stratifikovaný log rank test

*Práh statistické významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

studie STAMPEDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie CHAARTED

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

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

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

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

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

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

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
-----------------	----------------	-----------

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

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

* p-hodnota k popisnému účelu.

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

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

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

Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastazujícím adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění, byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie. Celkem bylo léčeno 445 pacientů s KPS > 70, a to buď docetaxelem (T) (75 mg/m² v den 1) v kombinaci s cisplatinou (C) (75 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (F) (750 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby byla 3 týdny v rámci TCF a 4 týdny v rámci CF. Medián počtu léčebných cyklů na 1 pacienta byl 6 (v rozmezí 1-16) v rámci TCF a 4 (v rozmezí 1-12) v CF rameni. Doba do progresu (TTP) byla primárním cílovým parametrem. Snížení rizika u progresu bylo 32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP (p = 0,0004) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší (p = 0,0201) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika mortality o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

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

* Nestratifikovaný log rank test

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

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

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

Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/m² následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m² následovanou fuoruracilem (F) 750 mg/m² na den ve formě 5 dní trvající kontinuální infuze. Toto schéma bylo aplikováno každé 3 týdny ve 4 cyklech, pokud byla po 2. cyklu zjištěna alespoň malá odpověď ($\geq 25\%$ redukce v dvojrozměrné měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, podstoupili radioterapii. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m² následovanou 5-fuorouracilem (F) 1000 mg/m² na den po dobu 5 dní. Tyto režimy byly podávány každé tři týdny ve 4 cyklech v případě, že byla po 2 cyklech pozorována alespoň minimální odpověď ($\geq 25\%$ redukce velikosti dvojrozměrně měřeného nádoru). Na konci chemoterapie, po minimální přestávce 4 týdnů a maximální přestávce 7 týdnů, podstoupili pacienti, jejichž onemocnění neprogredovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66 – 70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi dostali antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cílový parametr této studie, přežití pacientů bez další progresse (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi, $p = 0,0042$ (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality, $p = 0,0128$. Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

Poměr rizika (95 %CI) **p- hodnota	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Nejlepší celková odpověď na chemoterapii (%) (95 %CI) ***p- hodnota	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Nejlepší celková odpověď po léčbě ve studii [chemoterapie +/- radioterapie] (%) (95%CI) ***p- hodnota	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Medián doby trvání odpovědi na chemoterapii ± radioterapii (měsíce) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Poměr rizika (95 %CI) **p-hodnota	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

**Logrank test

*** Chí-kvadrát test

Parametry kvality života

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

Parametry klinického přínosu

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

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

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX324)

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

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednodinové infúze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s

použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy). Kdykoliv po ukončení chemoradioterapie (CRT) bylo možno zvážit operaci primárního nádoru a/nebo krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cílový parametr studie, celkové přežití, (OS), byl významně delší (log-rank test, $p = 0,0058$) v rameni s docetaxelem než v rameni PF (medián OS: 70,6 versus 30,1 měsíců), s 30 % redukcí rizika úmrtí v porovnání s PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% confidence interval (CI) = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cílový parametr, doba do progresu (PFS), prokázal 29 % redukcí rizika progresu nebo smrti a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto bylo opět statisticky významné, HR 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v následující tabulce.

Účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, SCCHN (Intent-to-Treat Analýza)

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

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

* nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

***Chí kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá tříkompartimentovému farmakokinetickému modelu s poločasem fáze 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 v organismu

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 přibližně 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % na proteiny plazmy.

Eliminace z organismu

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

Zvláštní populace

Věk a pohlaví

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

Porucha funkce jater

U malého počtu pacientů (n = 23) s biochemickými hodnotami, svědčícími pro lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce jater (hodnoty ALT, AST ≥ 1,5násobek horní hranice normy a současně hodnota alkalické fosfatázy ≥ 2,5násobek horní hranice normy), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2).

Retence tekutin

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

Kombinovaná léčba

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

Cisplatina a fluoruracil

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

Prednison a dexamethason

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

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80

Bezvodý ethanol

Kyselina citronová

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Po otevření injekční lahvičky

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

Po přidání do infuzního vaku

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

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I obsahující 1 ml koncentrátu s pryžovým uzávěrem s ethylen-tetrafluorethylenovou fólií (fluorotec plus) a hliníkovým víčkem a oranžovým odtrhávacím víčkem.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I obsahující 4 ml koncentrátu s pryžovým uzávěrem s ethylen-tetrafluorethylenovou fólií (fluorotec plus) a hliníkovým víčkem a červeným odtrhávacím víčkem.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z čirého skla třídy I obsahující 8 ml koncentrátu s pryžovým uzávěrem s ethylen-tetrafluorethylenovou fólií (fluorotec plus) a hliníkovým víčkem a červeným odtrhávacím víčkem.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok přípravku Docetaxel Accord dostane do kontaktu s kůží, ihned ji omyjte důkladně mýdlem a vodou. Pokud se koncentrát nebo infuzní roztok přípravku Docetaxel Accord dostane do kontaktu se sliznicí, ihned ji opláchněte důkladně vodou.

Příprava k intravenóznímu podání

Příprava infuzního roztoku

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku koncentrátu. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.

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

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

Injekční lahvička přípravku Docetaxel Accord 20 mg/1 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.

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

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

Ručně promíchejte infuzní vak otáčivým pohybem.

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

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok Docetaxel Accord před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno zlikvidovat.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/769/001
EU/1/12/769/002
EU/1/12/769/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 23. února 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI 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 za propouštění šarží

Accord Healthcare Ltd.
Ground Floor
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middx HA1 4HF
Velká Británie

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

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**

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg.

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

UPOZORNĚNÍ: Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Injekční lahvička k jednorázovému použití

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti v infuzním vaku: viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/769/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

čLot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sterilní koncentrát
docetaxelum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

CYTOTOXICKÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docatexal Accord 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelum.
Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

UPOZORNĚNÍ: Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtete příbalovou informaci
Injekční lahvička k jednorázovému použití

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti v infuzním vaku: viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/769/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód jednoznačného identifikátoru přiložen.

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ČITELNÁ DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml sterilní koncentrát
docetaxelum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

CYTOTOXICKÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok
docetaxelum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelum.

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

UPOZORNĚNÍ: Připraveno k přidání do infuzního roztoku.

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Injekční lahvička k jednorázovému použití

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti v infuzním vaku: viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/769/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód jednoznačného identifikátoru přiložen.

18. JEDNOZNAČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ČITELNÁ DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/ CESTY PODÁNÍ

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml sterilní koncentrát
docetaxelum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

CYTOTOXICKÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok
docetaxelum

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo 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 Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Accord používat
3. Jak se Docetaxel Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Docetaxel Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Docetaxel Accord a k čemu se používá

Název tohoto léku je Docetaxel Accord. Jeho běžný název je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

Docetaxel Accord Vám byl lékařem předepsán k léčbě nádoru prsu, určitých forem nádoru plic (nemalobuněčný karcinom plic), rakoviny prostaty, žaludku nebo rakoviny hlavy a krku.

- K léčbě pokročilého nádoru prsu může být docetaxel podáván buď samotně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- K léčbě časného nádoru prsu s postižením lymfatických (mízních) uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin může být docetaxel podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- K léčbě nádoru plic může být docetaxel podáván buď samotně nebo v kombinaci s cisplatinou.
- K léčbě karcinomu prostaty se docetaxel podává v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem.
- K léčbě metastazující rakoviny žaludku se docetaxel podává v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem.
- K léčbě rakoviny hlavy a krku se docetaxel podává v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Docetaxel Accord užívat

Neužívejte Docetaxel Accord

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Docetaxel Accord (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte příliš nízký počet bílých krvinek.
- jestliže máte těžké onemocnění jater.

Upozornění a opatření

Před každým podáním přípravku Docetaxel Accord Vám budou provedeny krevní testy, aby se ověřilo, že pro podání přípravku Docetaxel Accord máte dostatečný počet krvinek a odpovídající funkci jater. V případě poklesu bílých krvinek by u Vás v souvislosti s léčbou mohlo dojít k výskytu horečky a infekcí.

Pokud pocítíte bolest nebo citlivost břicha, máte průjem, krvácení z konečníku, krev ve stolici nebo horečku, ihned to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Tyto příznaky mohou být prvními známkami závažné otravy trávicího traktu, která může být smrtelná. Váš lékař bude muset situaci ihned řešit.

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

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud jste při předchozí léčbě paklitaxelem měl(a) alergickou reakci.

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

Budete požádán(a), abyste den před léčbou přípravkem Docetaxel Accord a jeden až dva dny po ní, užil(a) premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, např. dexamethasonu (užívá se ústy), aby se snížily určité nežádoucí účinky, které se mohou objevit po podání infuze přípravku Docetaxel Accord. Jde zejména o alergické reakce a zadržování tekutin (otoky rukou, chodidel, nohou a nebo nárůst tělesné hmotnosti).

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

V souvislosti s léčbou přípravkem Docetaxel Accord byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní postulózy (AGEP):

- SJS/TEN příznaky mohou zahrnovat výsev puchýřů, olupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pocítovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- AGEP příznaky mohou zahrnovat červenou, šupinatou rozsáhlou vyrážku s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou.

Pokud se u Vás rozvinou závažné kožní reakce nebo některé příznaky uvedené výše, ihned kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

Máte-li problémy s ledvinami nebo zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi, informujte před zahájením léčby přípravkem Docetaxel Accord Vašeho lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

Docetaxel Accord obsahuje alkohol. Poradte se se svým lékařem, pokud závislý/á na alkoholu, máte epilepsii nebo poruchu funkce jater. Viz také bod „Docetaxel Accord obsahuje ethanol (alkohol)” uvedený níže.

Další léčivé přípravky a Docetaxel Accord

Informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že Docetaxel Accord nebo další léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a může se zvýšit

pravděpodobnost výskytu nežádoucího účinku.

Množství alkoholu v tomto přípravku může změnit účinky jiných léčivých přípravků.

Těhotenství, kojení a plodnost

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

Jestliže jste těhotná, **NESMÍ** Vám být přípravek Docetaxel Accord podán, pokud to přímo nenařídí Váš lékař.

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem nesmíte otěhotnět a během léčby musíte používat vhodnou antikoncepci, protože docetaxel může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby otěhotnily, musíte ihned informovat svého lékaře.

V průběhu léčby docetaxelem nesmíte kojit.

Jestliže jste muž léčený přípravkem Docetaxel Accord, doporučuje se, abyste nepočal dítě během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby. Porad'te se před léčbou o možnosti konzervace spermatu, protože docetaxel může poškodit mužskou plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Množství alkoholu obsažené v tomto léčivém přípravku může zhoršit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřid'te a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Docetaxel Accord obsahuje ethanol (alkohol).

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml obsahuje

50 objemových procent bezvodého ethanolu (alkohol), tj. až 395 mg bezvodého ethanolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10 ml piva nebo 4 ml vína v jedné injekční lahvičce.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml obsahuje

50 objemových procent bezvodého ethanolu (alkohol), tj. až 1,58 g bezvodého ethanolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 40 ml piva nebo 17 ml vína v jedné injekční lahvičce.

Docetaxel Accord 1600 mg/8 ml obsahuje

50 objemových procent bezvodého ethanolu (alkohol), tj. až 3,16 g bezvodého ethanolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 80 ml piva nebo 33 ml vína.

Je škodlivý pro alkoholiky.

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

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku může mít vliv na centrální nervový systém (část nervového systému zahrnujícího mozek a míchu).

3. Jak se Docetaxel Accord používá

Docetaxel Accord Vám bude podávat zdravotnický pracovník.

Doporučené dávkování

Dávka bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a na celkovém stavu. Lékař vypočítá plochu povrchu Vašeho těla v metrech čtverečních (m²) a určí dávku, kterou dostanete.

Způsob a cesta podání

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

Četnost podávání

Infuzi budete dostávat zpravidla jedenkrát za 3 týdny.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

Pokud je docetaxel 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):

- zrudnutí, kožní reakce, svědění
- tlak na hrudi, dušnost
- horečka nebo zimnice
- bolest v zádech
- nízký tlak krve.

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

Jestliže jste v minulosti prodělal(a) alergickou reakci na paklitaxel, může dojít k alergické reakci i na docetaxel. Tato alergická reakce může být mnohem závažnější.

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

Mezi jednotlivými infuzemi docetaxelu se mohou objevit následující nežádoucí účinky, jejichž četnost se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité k 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
- necitlivost, mravenčení nebo bolest kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět očí nebo zvýšené slzení očí
- otok způsobený porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- rýma; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- žaludeční nevolnost včetně pocitu na zvracení, zvracení a průjmu, zácpy
- bolest břicha
- zažívací obtíže
- ztráta vlasů: ve většině případů se normální růst vlasů obnoví. V některých případech (četnost není známa) byla pozorována trvalá ztráta vlasů
- zarudnutí nebo otok dlaní a chodidel, které může vést k olupování kůže (může se také objevit na pažích, obličejí nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které se později mohou odlučovat
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vymizení menstruace
- otoky rukou, chodidel, nohou
- únava nebo příznaky podobné chřipce
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti
- infekce horních cest dýchacích.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):

- kandidóza úst (druh plísňového onemocnění)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- závrať
- porucha sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelný nebo zrychlený tlukot srdce
- srdeční selhání
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácení
- zvýšená hladina jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi.

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

- mdloby
- v místě vpichu kožní reakce, flebitida (zánět žil) nebo otok
- krevní sraženiny.
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob):

- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, který může vést k úmrtí (frekvence není známa); protržení

střeva.

Četnost není známá (z dostupných údajů nelze určit):

- intersticiální plicní onemocnění (zánět plic způsobující kašel a potíže s dýcháním. Zánět plic se může také vyskytnout v případech, kdy léčba docetaxelem probíhá současně s radioterapií (ozařováním))
- pneumonie (plicní infekce)
- plicní fibróza (zajizvení a ztluštění tkáně plic s dušností)
- rozmazané vidění v důsledku otoku sítnice v oku (tzv. cystoidní makulární edém)
- snížení hladiny sodíku a/nebohořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů).
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce.
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře.
- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů.
- Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Docetaxel Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičku použijte ihned po otevření. Pokud není použita okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

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

Použijte okamžitě po přidání do infuzního vaku. Pokud roztok není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 6 hodin při teplotě do 25 °C, včetně jedné hodiny infuze.

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

Připravte infuzní roztok dle pokynů. Infuzní roztok nesmí být připojen k infuznímu setu déle než 6 hodin při teplotě do 25 °C.

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

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 Docetaxel Accord obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxelum. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje docetaxelum 20 mg.
Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 20 mg.
Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 80 mg.
Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentrátu obsahuje docetaxelum 160 mg.
- Pomocné látky jsou polysorbát 80, bezvodý ethanol (viz bod 2) a bezvodá kyselina citronová.

Jak Docetaxel Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Docetaxel Accord koncentrát pro infuzní roztok je čirý, světle žlutý až hnědožlutý roztok.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml je dodáván v injekční lahvičce o objemu 5 ml vyrobené z čirého skla, s pryžovým uzávěrem s hliníkovým víčkem a oranžovým odtrhovacím víčkem.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml je dodáván v injekční lahvičce o objemu 5 ml vyrobené z čirého skla, s pryžovým uzávěrem s hliníkovým víčkem a červeným odtrhovacím víčkem.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml je dodáván v injekční lahvičce o objemu 10 ml vyrobené z čirého skla, s pryžovým uzávěrem s hliníkovým víčkem a červeným odtrhovacím víčkem.

Velikost balení:

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku s 1 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 4 ml koncentrátu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku s 8 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow, Middlesex HA1 4HF

Velká Británie

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

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 na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL ACCORD KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK

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

Doporučení pro bezpečnou manipulaci

Docetaxel je cytostatikum, a stejně jako s ostatními potenciálně toxickými látkami, je třeba opatrnosti při manipulaci a přípravě roztoků. Doporučuje se používat rukavice.

Při potřísnění kůže koncentrátem nebo infuzním roztokem Docetaxel Accord ihned omyjte zasažené místo důkladně vodou a mýdlem. Při kontaktu se sliznicemi okamžitě a důkladně vypláchněte postižené místo vodou.

Příprava pro intravenózní podání

Příprava infuzního roztoku

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

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

NEPOUŽÍVEJTE jiné docetaxelové léčivé přípravky obsahující 2 injekční lahvičky (koncentrát a rozpouštědlo) s tímto léčivým přípravkem (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje pouze 1 injekční lahvičku).

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

- Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, jsou doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele. Požadovaná dávka pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Např. pro dávku 140 mg docetaxelu je zapotřebí 7 ml docetaxelu, koncentrátu pro přípravu roztoku.
- Kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou 21G asepticky naberte požadované množství koncentrátu pro infuzní roztok.

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

- Požadovaný objem koncentrátu pro infuzní roztok vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku, obsahujícího buď 5% roztok glukózy, nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu větší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.
Po přidání do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu připravený dle doporučení stabilní 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25 °C. Má se použít během 6 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání).

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána na nejvýše 48 hodin při teplotě uchovávání 2 až 8 °C.

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

- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba před použitím infuzního roztoku vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženinu je nutno zlikvidovat.

Likvidace

Veškeré materiály použité k ředění a podání infuze musí být standardním způsobem zlikvidovány. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.