

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková injekčná liekovka Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého). Každý ml koncentráту obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka koncentráту obsahuje 25,1 % (m/m) bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Koncentrát je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Rozpúšťadlo je bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Docetaxel Teva Pharma v monoterapii sa indikuje na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie. Predchádzajúca liečba mala obsahovať antracyklíny alebo alkylačné látky.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Docetaxel Teva Pharma sa indikuje na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie.

Docetaxel Teva Pharma v kombinácii s cisplatinou sa indikuje na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

Karcinóm prostaty

Docetaxel Teva Pharma v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom prostaty neodpovedajúcim na hormonálnu liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie docetaxelu sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa (pozri časť 6.6).

Odporúčaná dávka

Pre karcinóm prsníka a nemalobunkový karcinóm pľúc premedikácia pozostáva z perorálnych kortikoidov, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg dvakrát denne) počas 3 dní

počínajúc 1. dňom pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie je kontraindikovaná (pozri časť 4.4). Na zníženie rizika hematologickej toxicity možno profylakticky použiť G-CSF.

Pre karcinóm prostaty, kde sa súčasne používa prednizón alebo prednizolón, je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Docetaxel sa podáva ako jednododinová infúzia každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

Na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu v monoterapii.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc, sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platíny sa odporúča dávka 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m². Nepretržite sa podáva prednizón alebo prednizolón 5 mg perorálne dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov ≥ 1500 buniek/mm³.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ dlhšie ako jeden týždeň, alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², musí sa liečba prerušiť.

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby $< 25\,000$ buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, musí sa v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatiny sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktne odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docetaxelu Teva Pharma pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená.

Podávanie Docetaxelu Teva Pharma u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómu prostaty.

Starší ľudia

Na základe analýzy farmakokinetiky v skupine starších ľudí nie sú žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov <1500 buniek/ mm^3 .

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri karcinóme prsníka a nemalobunkovom karcinóme pľúc môže premedikácia perorálnymi kortikosteroidmi, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg dvakrát denne) počas 3 dní počínajúc 1. dňom pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie je kontraindikovaná, znížiť výskyt a závažnosť retencie telesných tekutín a rovnako aj závažnosť hypersenzitívnych reakcií. Pri karcinóme prostaty je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.2).

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu ≥ 1500 buniek/ mm^3 (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (<500 buniek/ mm^3 po dobu sedem alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF majú byť dôsledne monitorovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC) sa vyskytla febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali primárne profylakticky G-CSF. Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia) u pacientov, ktorí sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka TAC. Pacienti liečení TAC majú byť dôsledne monitorovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom

prerušit' a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať.

Kožné reakcie

Pozoroval sa lokalizovaný kožný erytém na končatinách (dlane rúk a chodidlá na nohách) spolu s edémom a následnou deskvamáciou. Zaznamenali sa závažné symptómy ako exantém s následnou deskvamáciou, čo viedlo k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časť 4.2).

Retencia tekutín

Pacienti so závažnou retenciou tekutín vo forme pleurálneho výpotku, perikardiálneho výpotku a ascitu sa majú pozorne sledovať.

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s fatálnymi následkami. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali prípady radiačnej pneumonitídy.

V prípade, že sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti sa musia starostlivo sledovať, okamžite vyšetriť a príslušne liečiť. Až kým sa nestanoví diagnóza, odporúča sa prerušenie liečby docetaxelom. Včasné použitie podporných liečebných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínos obnovenia liečby docetaxelom sa musí starostlivo zvážiť.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT by sa mali stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu >ULN a/alebo s hodnotami ALT a AST >3,5-krát ULN, so súčasnými zvýšenými hodnotami alkalickéj fosfatázy >6-násobok ULN, nie je možné odporučiť zníženie dávky a docetaxel sa okrem striktno odôvodnených prípadov nesmie podávať.

V kombinácii s cisplatínou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciach nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

O pacientoch s vážnym poškodením funkcie obličiek, ktorí sú liečení docetaxelom, nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Nervový systém

Výskyt ťažkej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom bolo pozorované zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa ďalej musí monitorovať počas celej liečby (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať tie pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

Poruchy oka

U pacientov liečených docetaxelom bol hlásený cystoidný makulárny edém (CME). Pacienti s poruchou zraku sa musia bezodkladne podrobiť kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CME, liečba docetaxelom sa musí ukončiť a začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Ostatné

Ženy a muži vo fertilnom veku musia v priebehu terapie používať účinnú antikoncepciu a muži minimálne po dobu 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.6).

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

Pacientkám, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (prolongovaná neutropénia, febrilná neutropénia alebo infekcia), sa má zvážiť podanie G-CSF a redukcia dávky (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne reakcie

Symptómy, ako je skorá abdominálna bolesť a citlivosť, horúčka, hnačka, s neutropéniou alebo bez nej, môžu byť skorým prejavom závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia byť bezodkladne posúdené a liečené.

Kongestívne srdcové zlyhanie (Congestive heart failure, CHF)

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú monitorovať u pacientok symptómy kongestívneho zlyhania srdca. U pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami liečenými režimom TAC sa zvýšené riziko CHF preukázalo počas prvého roka po liečbe (pozri časti 4.8 a 5.1).

Leukémia

U pacientok liečených docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC) sa v dôsledku rizika oneskorenej myelodysplázie alebo myeloidnej leukémie vyžaduje následné hematologické sledovanie.

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

Keďže prínos zaznamenaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol pri prežívaní bez ochorenia (disease-free survival, DFS) a celkovom prežívaní (overall survival, OS) štatisticky významný, pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami sa v koncovej analýze úplne nepreukázal (pozri časť 5.1).

Starší ľudia

O používaní docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientov vo veku >70 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom a zaradených do štúdie karcinómu prostaty bolo 209 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky,

hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Z počtu 300 pacientov (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II) liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v štúdiu karcinómu žalúdka bolo 74 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 4 pacienti vo veku 75 alebo viac rokov. Výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vyšší u starších ľudí v porovnaní s mladšími pacientmi.

Nasledujúce nežiaduce účinky (všetkých stupňov): letargia, stomatitída, neutropenická infekcia sa vyskytli v miere o $\geq 10\%$ vyššej u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Starší ľudia liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* ukázali, že metabolizmus docetaxelu môže byť modifikovaný súbežným podávaním látok, ktoré indukujú alebo inhibujú cytochróm P450-3A, alebo sa ním metabolizujú (a teda sú schopné kompetitívnej inhibície enzýmu). Jedná sa napr. o cyklosporín, terfenadín, ketokonazol, erytromycín a troleandomycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si vyžaduje súbežná liečba pacientov týmito liekmi zvýšenú opatrnosť.

Docetaxel sa výrazne viaže na proteíny ($>95\%$). Napriek tomu, že sa prípadná interakcia docetaxelu so súbežne podávanými liečivami *in vivo* oficiálne neskúmala, väzbu docetaxelu na proteíny *in vitro* neovplyvnili interakcie s látkami pevne viazanými na proteíny ako sú erytromycín, difenhydramín, propranolol, propafenón, fenytoín, salicyláty, sulfametoxazol a valproát sodný. Ani podanie dexametazónu neovplyvnilo väzbu docetaxelu na proteíny. Docetaxel neovplyvňuje väzbu digitoxínu.

Súbežné podávanie docetaxelu, doxorubicínu a cyklofosfamidu neovplyvnilo ich farmakokinetiku. Obmedzené údaje získané z jednej nekontrolovanej štúdie naznačujú prítomnosť interakcie medzi docetaxelom a karboplatinou. V kombinácii s docetaxelom sa klírens karboplatiny zvýšil asi o 50% v porovnaní s hodnotami, ktoré sa predtým zaznamenali u karboplatiny podávanej v monoterapii.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje CYP3A4 a prednizón, ako je známe, indukuje CYP3A4. Žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu sa nepozoroval.

Boli hlásené klinické prípady súvisiace so zvýšením toxicity docetaxelu v kombinácii s ritonavírom. Mechanizmus tejto interakcie súvisí s inhibíciou CYP3A4, hlavného izoenzýmu podieľajúceho sa na metabolizme docetaxelu, ritonavírom. Na základe extrapolácie z farmakokinetickej štúdie s ketokonazolom u 7 pacientov, treba zvážiť 50 % zníženie dávky docetaxelu u pacientov, ktorí si vyžadujú súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká, ritonavir a niektoré makrolidy (klaritromycín, telitromycín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov, u potkanov taktiež zníženie plodnosti. Docetaxel môže mať škodlivé účinky na plod, keď je podávaný počas gravidity, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá. Počas gravidity sa preto docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jednoznačne indikovaný.

Ženám vo fertilnom veku liečeným docetaxelom sa má odporučiť zabrániť otehotneniu. Ak by došlo k otehotneniu, okamžite musí byť o tom informovaný ošetrojúci lekár.

Laktácia

Docetaxel je lipofilná látka, nie je však známe, či sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne nebezpečenstvo nežiaducich účinkov u dojčiat, dojčenie sa musí počas liečby docetaxelom prerušiť.

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita

V predklinických štúdiách mal docetaxel genotoxické účinky a môže mať vplyv na fertilitu mužov (pozri časť 5.3). Preto mužom liečeným docetaxelom sa odporúča, aby nespodili dieťa počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe; odporúča sa vyhľadať odbornú radu ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

Nežiaduce účinky, ktoré možno alebo pravdepodobne súviseli s podaním docetaxelu, sa získali od:

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxel v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (stupeň 3 = G3; stupeň 3-4 = G3/4; stupeň 4 = G4) a termínov COSTART a MedDRA. Frekvencie výskytu sa definujú ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky samotného docetaxelu sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania ťažkej neutropénie (< 500 buniek/mm³) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dávnenie, stomatitída, hnačka a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

Pre kombináciu s trastuzumabom sa uvádzajú nežiaduce účinky (všetkých stupňov), ktoré sa zaznamenali u $\geq 10\%$. V porovnaní s monoterapiou docetaxelu bol v ramene s kombináciou s trastuzumabom zvýšený výskyt závažných nežiaducich účinkov (40% oproti 31%) a nežiaducich účinkov stupňa 4 (34% oproti 23%).

Pre kombináciu s kapecitabínom sa uvádzajú najčastejšie nežiaduce účinky ($\geq 5\%$) súvisiace s liečbou, ktoré sa zaznamenali v klinickom skúšaní fázy III u pacientov s karcinómom prsníka, u ktorých zlyhala liečba antracyklínmi (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému

Hypersenzitívne reakcie sa väčšinou rozvinuli v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu a zvyčajne boli mierne až stredne ťažké. Najčastejšie zaznamenané príznaky sú začervenanie, svrbiaca alebo nesvrbiaca vyrážka, tlak na hrudníku, bolesť chrbta, dyspnoe a horúčka alebo zimnica. Závažné reakcie sa vyznačovali hypotenziou a/alebo bronchospazmom alebo generalizovanou vyrážkou/erytémom (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj ťažkej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne ťažké neurosenzorické ťažkosti sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické príznaky sa väčšinou prejavujú slabosťou.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pozorovali sa reverzibilné kožné reakcie, väčšinou sa hodnotili ako mierne až stredne ťažké. Reakcie sa prejavili vo forme vyrážky vrátane lokalizovaných exantémov najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu. Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo vysadeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne: hyperpigmentácia, zápal, sčervenanie alebo vysušenie kože, flebitída alebo extravazácia a opuch žily.

Zaznamenala sa retencia tekutín vrátane takých účinkov ako je periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa obvykle objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Retencia tekutín je kumulatívna, čo do výskytu a závažnosti (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7%)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4%); Anémia (G3/4: 8,9%); Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (G4: 0,2%)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4%); Dysgeúzia (závažná: 0,07%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná: 2,7%)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 5,3%); Diareja (G3/4: 4%); Nauzea (G3/4: 4%); Vracanie (G3/4: 3%)	Obstipácia (závažná: 0,2%); Abdominálna bolesť (závažná: 1%); Gastrointestinálne krvácanie (závažné: 0,3%)	Ezofagitída (závažná: 0,4%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9%); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4%)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná: 6,5%); Asténia (závažná: 11,2%); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť na hrudi bez postihnutia srdca (závažná 0,4%)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (<5%);	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
		G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (<4%); G3/4 vzostup AST (<3%); G3/4 vzostup ALT (<2%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² v monoterapii

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: krvácané príhody spojené s trombocytopéniou stupňa 3/4.

Poruchy nervového systému

Údaje o reverzibilitě sú dostupné asi u 35,3% pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/m² v monoterapii. Účinky spontánne vymizli v priebehu 3 mesiacov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: do ukončenia štúdie bol jeden prípad alopecie ireverzibilný. 73% kožných reakcií bolo reverzibilných v priebehu 21 dní.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 1000 mg/m² a priemerný čas do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (interval 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (priemerná kumulatívna dávka: 818,9 mg/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 54,2%); Anémia (G3/4: 10,8%); Trombocytopénia (G4: 1,7%)	Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,8%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy a gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 3,3%); Stomatitída (G3/4: 1,7%); Vracanie (G3/4: 0,8%); Hnačka (G3/4: 1,7%)	Obstipácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopecie; Kožné reakcie (G3/4: 0,8%)	Zmeny na nechtoch (závažné: 0,8%)
Poruchy kostrovej a svalovej		Myalgia

sústavy a spojivového tkaniva		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 12,4%); Retencia tekutín (závažná: 0,8%); Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (<2%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7%); Anémia (G3/4: 9,4%); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8%)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2%)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 0,4%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5%); Stomatitída (G3/4: 7,8%); Diareja (G3/4: 6,2%); Vracanie (G3/4: 5%); Obštipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4%); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1%); Retencia tekutín (závažná: 1,2%); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (<2,5%); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (<2,5%)	G3/4 vzostup AST (<1%); G3/4 vzostup ALT (<1%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5%); Anémia (G3/4: 6,9%); Trombocytopenia (G4: 0,5%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 3,7%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia (G3/4: 0,7%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6%); Vracanie (G3/4: 7,6%); Diarea (G3/4: 6,4%); Stomatitída (G3/4: 2%)	Obštipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7%); Kožné reakcie (G3/4: 0,2%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5%)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,7%); Horúčka (G3/4: 1,2%)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1%); G3/4 vzostup ALT (1,3%)	G3/4 vzostup AST (0,5%); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (0,3%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy a gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; Artralgia; Bolesť v končatinách; Bolesť kostí; Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia; Periférny edém; Pyrexia; Únava; Zápal slizníc; Bolesť; Ochorenie podobné chrípke; Bolesť na hrudníku; Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Symptomatické srdcové zlyhanie sa zaznamenalo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0% pacientov, ktorým bol podávaný docetaxel samotný. V ramene docetaxelu v kombinácii s trastuzumabom dostalo predtým 64% pacientov antracyklínovú adjuvantnú liečbu v porovnaní s 55% takýchto pacientov v ramene s docetaxelom samotným.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32% neutropénia stupňa 3/4 oproti 22%, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97% pacientov, u 76% stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23% oproti 17% u pacientov liečených docetaxelom samotným).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s kapecitabínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (G3/4: <1%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 63%); Anémia (G3/4: 10%)	Trombocytopénia (G3/4: 3%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1%); Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (G3/4: 2%)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: < 1%); Parestézia (G3/4: < 1%)	Závraty; Bolesť hlavy (G3/4: <1%); Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngálna bolesť (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Kašeľ (G3/4: <1%); Epistaxa (G3/4: <1%)
Poruchy a gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 18%); Diarea (G3/4: 14%); Nauzea (G3/4: 6%); Vracanie (G3/4: 4%); Obstipácia (G3/4: 1%); Abdominálna bolesť (G3/4: 2%); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24%); Alopécia (G3/4: 6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2%)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: <1%); Zafarbenie nechtoch; Onycholýza (G3/4: 1%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Bolesť v končatinách (G3/4: <1%); Bolesť chrbta (G3/4: 1%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Únava/slabosť (G3/4: 5%); Periférny edém (G3/4: 1%)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,3%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Anémia (G3/4: 4,9%)	Trombocytopénia (G3/4: 0,6%); Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%); Dysgeúzia (G3/4: 0%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%)
Poruchy oka		Zvýšená laktimácia (G3/4: 0,6%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (G3/4: 0,3%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Kašeľ (G3/4: 0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 2,4%); Diarea (G3/4: 1,2%); Stomatitída/faryngitída (G3/4: 0,9%); Vracanie (G3/4: 1,2%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtach (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (G3/4: 0,3%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Ťnava (G3/4: 3,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,6%)	

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientov s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4%); Neutropenická infekcia. (G3/4: 2,6%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocytopenia (G3/4: 1,6%); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: ≤0,1%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%);	Synkopa (G3/4: 0%) Neurotoxita (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1%)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1%);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2%);	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5%)	Hypotenzia (G3/4: 0%) Flebitída (G3/4: 0%)	Lymfedém (G3/4: 0%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0%); Stomatitída (G3/4: 6,0%); Vracanie (G3/4: 4,2%); Hnačka (G3/4: 3,4%); Obstipácia (G3/4: 0,5%)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,5%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: <0,1%); Poruchy kože (G3/4: 0,6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,4%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Poruchy reprodukčného	Amenorea (G3/4: NA)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
systému a prsníkov			
Celkové poruchy a reakcie v mieste	Asténia (G3/4: 10,0%); Horúčka (G3/4: NA), Periférny edém (G3/4: 0,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0%) Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

V štúdií karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316) sa v priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 10 pacientov spomedzi 84 pacientov s periférnou senzoricou neuropatiou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V štúdií TAX316 sa u 26 pacientov (3,5%) v ramene TAC a u 17 pacientov (2,3%) v ramene FAC zaznamenalo kongestívne srdcové zlyhanie. Po vyše 30 dňoch liečby sa u všetkých pacientov s výnimkou jedného v každom ramene diagnostikovalo CHF. Dvaja pacienti v ramene TAC a 4 pacienti v ramene FAC zomreli na zlyhanie srdca.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V štúdií TAX316 sa u 687 pacientov v ramene TAC a u 645 pacientov v ramene FAC zaznamenala alopecia pretrvávajúca až do sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie. Na konci sledovaného obdobia sa pretrvávajúce alopecie pozorovalo u 29 pacientov (4,2%) v ramene TAC a u 16 pacientov (2,4%) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdií TAX316 sa pretrvávajúce amenorey v priebehu sledovaného obdobia pozorovalo u 121 pacientov spomedzi 202 pacientov s amenoreou pri ukončení chemoterapie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdií TAX316 sa pretrvávajúce periférneho edému pozorovalo u 19 pacientov zo 119 pacientov s periférnym edémom v ramene TAC a u 4 pacientov z 23 pacientov s periférnym edémom v ramene FAC.

V štúdií GEICAM 9805 sa pretrvávajúce lymfedému pozorovalo u 4 z 5 pacientov s lymfedémom pri ukončení chemoterapie.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdií TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 4 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov v ramene FAC. Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov v ramene FAC.

Pri mediáne sledovania (follow up) 77 mesiacov sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2%) pacientov, ktorým sa podával docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid v štúdií GEICAM 9805. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov, ktorým sa podával fluorouracil, doxorubicín a cyklofosfamid. V oboch sledovaných skupinách sa u žiadneho pacienta nevyskytol myelodysplastický syndróm.

Neutropenické komplikácie

Nasledujúca tabuľka ukazuje, že výskyt neutropénie stupňa 4, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie sa znížil u pacientok, ktoré dostávali primárne profylakticky G-CSF po tom, ako to bolo

povinné v ramene TAC – GEICAM štúdie.

Neutropenické komplikácie u pacientok liečených TAC s alebo bez primárnej profylaxie G-CSF (GEICAM 9805)

	S primárnou profylaxiou G-CSF (n = 111) n (%)	Bez primárnej profylaxie G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropénia (Stupeň 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilná neutropénia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenická infekcia	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenická infekcia (Stupeň 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri adenokarcinóme žalúdka:

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia, infekcia (G3/4: 11,7%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocytopénia (G3/4: 8,8%); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitívnosť (G3/4: 1,7%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7%)	Závraty (G3/4: 2,3%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3%)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0,0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (G3/4: 0%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diareja (G3/4: 19,7%); Nauzea (G3/4: 16%); Stomatitída (G3/4: 23,7%); Vracanie (G3/4: 14,3%)	Obstipácia (G3/4: 1,0%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,0%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,7%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Svrbiaca vyrážka (G3/4: 0,7%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,7%); Exfoliácia kože (G3/4: 0%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 19,0%); Horúčka (G3/4: 2,3%); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m²

v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Poruchy krvi a lymfatického systému

Febrilná neutropénia sa vyskytla u 17,2% pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 13,5% pacientov, bez ohľadu na použitie G-CSF. G-CSF sa použilo na sekundárnu profylaxiu u 19,3% pacientov (10,7% cyklov). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 12,1% pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 3,4% pacientov, keď pacienti dostávali profylakticky G-CSF, u pacientov bez profylaxie G-CSF sa febrilná neutropénia vyskytla u 15,6% a neutropenická infekcia u 12,9% pacientov (pozri časť 4.2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme hlavy a krku pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri karcinóme hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 6,3%); Neutropenická infekcia		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3%); Anémia (G3/4: 9,2%); Trombocytopénia (G3/4: 5,2%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nie závažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6%)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischémia (G3/4: 1,7%)	Arytmia (G3/4: 0,6%)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6%); Stomatitída (G3/4: 4,0%); Hnačka (G3/4: 2,9%); Vracanie (G3/4: 0,6%)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/ odynofágia (G3/4: 0,6%); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6%)	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6%)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4%); Horúčka (G3/4: 0,6%); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 3,6%)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5%); Anémia (G3/4: 12,4%); Trombocytopenia (G3/4: 4,0%); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%)	Závraty (G3/4: 2,0%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0%)	Myokardiálna ischemia
Poruchy ciev			Poruchy žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 13,9%); Stomatitída (G3/4: 20,7%); Vracanie (G3/4: 8,4%); Hnačka (G3/4: 6,8%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 12,0%); Obstipácia (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,2%); Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%); Svrbiaca vyrážka	Suchá koža; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,4%)	

Celkové poruchy a reakcie v miestepodania	Letargia (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Retencia tekutín (G3/4: 1,2%); Opuch (G3/4: 1,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles hmotnosti		Nárast hmotnosti

Post-marketingový výskyt

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

V súvislosti s použitím docetaxelu v kombinácii s inými chemoterapeutikami a/alebo rádioterapiou sa zriedkavo zaznamenali prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zaznamenala sa supresia kostnej drene a ďalšie hematologické nežiaduce účinky. Zaznamenala sa diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), často spojená so sepsou alebo zlyhaním viacerých orgánov.

Poruchy imunitného systému

Zaznamenali sa niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy s fatálnymi následkami.

Poruchy nervového systému

V súvislosti s podaním docetaxelu sa vyskytli zriedkavé prípady konvulzie alebo prechodnej straty vedomia. Niekedy nastali tieto reakcie počas infúzie.

Poruchy oka

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky prejavili počas infúzie lieku a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu ústiace do excesívneho slzenia. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

Poruchy ucha a labyrintu

Zaznamenali sa zriedkavé prípady ototoxicity, poruchy sluchu a/alebo strata sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálnej choroby pľúc, pulmonálna fibróza a respiračného zlyhania niekedy fatálne. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropenická enterokolitída. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hepatitídy, niekedy fatálne, predovšetkým u pacientov s preexistujúcimi poruchami pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V súvislosti s docetaxelom sa veľmi zriedkavo zaznamenal kožný lupus erythematosus a bulózne exantémy ako napríklad multiformný erytém, Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza. V niektorých prípadoch k výskytu týchto účinkov môžu prispieť iné sprievodné faktory. V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, zvyčajne predchádzané periférnym lymfedémom. Boli hlásené prípady pretrvávajúcej alopecie.

Poruchy obličiek a močových ciest

Bola hlásená renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne u 20% týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako súčasná liečba nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy metabolizmu a výživy

Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe antidotum. Pri predávkovaní sa musí pacient hospitalizovať na špecializovanom oddelení a starostlivo monitorovať vitálne funkcie. V prípadoch predávkovania možno očakávať exacerbáciu nežiaducich účinkov. Hlavné komplikácie pri predávkovaní sú supresia kostnej drene, periférna neurotoxicita a mukozitída. Pacient sa musí liečiť G-CSF čo najrýchlejšie po zistení predávkovania. Ďalšia liečba, ak je potrebná, je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Taxány, ATC kód: L01CD 02

Mechanizmus účinku

Docetaxel je antineoplastická látka podporujúca zabudovávanie tubulínu do stabilných mikrotubulov a brániaca ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu. Väzba docetaxelu na mikrotubuly nemení počet protofilamentov.

Pri docetaxele sa ukázalo, že *in vitro* narušuje v bunkách mikrotubulárnu sieť, nevyhnutnú pre vitálne mitotické a medzifázové bunkové funkcie.

Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa zistilo, že docetaxel je *in vitro* cytotoxický voči rôznym myšacím a ľudským nádorovým bunkovým líniam a voči čerstvo excidovaným ľudským nádorovým bunkám. Docetaxel dosahuje vysoké vnútrobunkové koncentrácie s dlhým bunkovým rezidenčným časom. Navyše sa

zistilo, že docetaxel pôsobí na niektoré (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšiacim a ľudským nádorovým transplantátom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

V skupine pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé 3 týždne.

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² každé 3 týždne). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu docetaxelom vzrástol (52% oproti 37%, $p=0,01$) a skrátila sa doba odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňov, $p=0,007$), bez vplyvu zostala priemerná doba prežitia (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicín 14 mesiacov, $p=0,38$) a čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicín 23 týždňov, $p=0,54$). Traja pacienti liečení docetaxelom (2%) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľ čo 15 pacientov liečených doxorubicínom (9%) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m² každých 6 týždňov a 6 mg/m² každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33% oproti 12%, $p<0,0001$), čas do progresie sa predlžil (19 týždňov oproti 11 týždňov $p=0,0004$) a predlžila sa priemerná doba prežitia (11 mesiacov oproti 9 mesiacov, $p=0,01$).

Počas týchto štúdií fázy III bol bezpečnostný profil docetaxelu zhodný s bezpečnostným profilom, aký sa pozoroval v štúdiách fázy II (pozri časť 4.8).

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientov, ktorých predchádzajúca liečba obsahovala antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientov, ktorí dostávali buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² ako 3-hodinovú infúziu. Oba režimy sa podávali každé 3 týždne.

Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového podielu pacientov s odpoveďou na liečbu (32% oproti 25%, $p=0,10$), docetaxel predlžoval medián času do progresie ochorenia (24,6 týždňov oproti 15,6 týždňov; $p<0,01$) a medián prežívania (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov; $p=0,03$).

Viac nežiaducich účinkov stupňa 3/4 sa pozorovalo pri docetaxeli v monoterapii (55,4%) v porovnaní s paklitaxelom (23,0%).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V štúdii fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňov) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s Best Supportive Care. Podiel 1-ročného prežitia bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40%) v porovnaní s BSC (16%). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík ($p<0,01$), nemorfinových analgetík ($p<0,01$), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením ($p=0,06$) a rádioterapie ($p<0,01$). Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8% a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľom stupni IIb alebo IV, s KPS 70% a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/ m² v jednohodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30-60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednohodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie.

	TCis n=408	VCis n=404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ): Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2% IS: 0,937; 1,342]*
1-ročné prežívanie(%)	46	41	Rozdiel v liečbe: 5,4% [95% IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2% [95% IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% IS: 0,876; 1,216]
Celkový podiel odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1% [95% IS: 0,7; 13,5]

*: Korigované pre viacnásobné porovnávanie a prispôbené na stratifikáciu faktorov (stupeň ochorenia a oblasť liečby), vychádza sa z údajov u hodnotiteľných pacientov.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú zmeny v bolesti, celkovom hodnotení kvality života stupnicou EuroQoL-5D, stupnicou symptómov karcinómu pľúc, zmeny v celkovom stave podľa Karnofského. Výsledky týchto koncových ukazovateľov podporujú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

Ukázalo sa, že kombináciou docetaxel/karboplatina sa nedosahuje ekvivalentná, ale ani menšia účinnosť v porovnaní s kombináciou VCis.

Karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty neodpovedajúcim na hormonálnu liečbu. Celkový počet 1006 pacientov s KPS ≥60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
- Mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.

Všetky 3 režimy sa podávali v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v ramene s docetaxelom nebolo štatisticky významné v porovnaní s mitoxantrónom v kontrolnom

ramene. Výsledky z hľadiska účinnosti liečby pre rameno docetaxelu oproti kontrolnému ramenu sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Koncový ukazovateľ	Docetaxel každé 3 týždne	Docetaxel každý týždeň	Mitoxantrón každé 3 týždne
Počet pacientov	335	334	337
Medián prežívania (mesiace)	18,9	17,4	16,5
95% IS	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% IS	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-hodnota†*	0,0094	0,3624	--
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95% IS	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-hodnota*	0,0005	<0,0001	--
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7
95% IS	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-hodnota*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95% IS	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-hodnota*	0,1112	0,5853	--

†Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický špecifický antigén

Na základe skutočnosti, že pri docetaxeli podávanom každý týždeň sa ukázal o niečo lepší bezpečnostný profil, ako pri docetaxeli podávanom každé 3 týždne, je možné, že niektorí pacienti môžu profitovať z liečby docetaxelom podávanom každý týždeň.

Čo sa týka celkovej kvality života (Global Quality of Life), nepozorovali sa žiadne štatistické rozdiely medzi liečebnými skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama 11,1 hodín. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jedn hodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m² a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50%. Viac ako 95% docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

U troch pacientov s karcinómom sa uskutočnili štúdie s docetaxelom s označeným uhlíkom 14C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom a stolicou po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovanej cytochrómom P450. Vylučovanie močom predstavovalo

zhruba 6%, stolicou 75% podanej rádioaktivity. Okolo 80% rádioaktivity vylučovanej stolicou sa vylúči v priebehu prvých 48 hodín ako hlavný neaktívny metabolit a tri menej významné neaktívne metabolity. Veľmi malé množstvo sa vylúči vo forme nezmeneného lieku.

Špeciálne skupiny pacientov

Vek a pohlavie

Populačná farmakokinetická analýza docetaxelu sa uskutočnila u 577 pacientov.

Modelové farmakokinetické parametre sa veľmi blížili parametrom stanoveným na základe štúdií fázy I. Farmakokinetika docetaxelu sa nemenila s vekom alebo pohlavím pacienta.

Porucha pečene

U malého počtu pacientov (n =23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o ľahkom alebo stredne ťažkom poškodení pečeneových funkcií (ALT, AST $\geq 1,5$ -násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou $\geq 2,5$ -krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27% (pozri časť 4.2).

Retencia tekutín

Klírens docetaxelu sa nezmenil u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou retenciou tekutín. Údaje týkajúce sa pacientov so závažnou retenciou tekutín nie sú k dispozícii.

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu a plazmatické hladiny doxorubicinolu (metabolit doxorubicínu). Súbežné podávanie docetaxelu, doxorubicínu a cyklofosfamidu neovplyvňuje ich farmakokinetiku.

Kapecitabín

Štúdia fázy I, v ktorej sa sledoval vplyv kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu a naopak, nepreukázala žiadny účinok kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu (C_{max} a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

Cisplatina

Klírens docetaxelu v kombinovanej liečbe s cisplatinou sa podobá klírensu po monoterapii. Farmakokinetický profil cisplatiny podanej krátko po infúzii docetaxelu sa podobá profilu pozorovanému po podaní samotnej cisplatiny.

Cisplatina a 5-fluóruracil

Kombinované podávanie docetaxelu, cisplatiny a 5-fluóruracilu u 12 pacientov so solídnym tumorom nemalo vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liekov.

Prednizón a dexametazón

U 42 pacientov sa skúmal účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu podávaného so štandardnou premedikáciou dexametazónom.

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

Ukázalo sa, že docetaxel je mutagénny v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

Nežiaduce účinky na testes zistené v štúdiách toxicity u hlodavcov naznačujú, že docetaxel môže zhoršiť mužskú plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koncentrát

polysorbát 80
etanol, bezvodý

Rozpúšťadlo

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

- 18 mesiacov.
- Roztok premixu: chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín pri skladovaní pri teplote medzi 2°C a 8°C alebo pri izbovej teplote (pod 25°C). Z mikrobiologického hľadiska by sa mal produkt použiť ihneď po príprave. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky skladovania zodpovedá používateľ a nesmie byť dlhší ako 24 hodín pri 2°C až 8°C, ak je roztok umiestnený pri kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.
- Infúzny roztok: chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 4 hodiny pri skladovaní pri izbovej teplote (pod 25°C). Z mikrobiologického hľadiska by sa mal produkt použiť ihneď po príprave. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky skladovania zodpovedá používateľ a nesmie byť dlhší ako 24 hodín pri 2°C až 8°C, ak je roztok umiestnený pri kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Nemrazte.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku koncentráту a
- jednu injekčnú liekovku rozpúšťadla

Docetaxel Teva Pharma 20 mg injekčná liekovka

6 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou a vyklápacím viečkom.

Táto injekčná liekovka obsahuje 0,72 ml roztoku docetaxelu v koncentrácii 27,73 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 24,4 mg/0,88 ml). Tento plniaci objem sa stanovil počas vývoja docetaxelu tak, aby kompenzoval stratu tekutiny v priebehu prípravy premixu v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a "mŕtveho objemu". Toto nastavenie zabezpečuje, že po zriedení celkovým obsahom priloženého rozpúšťadla existuje minimálny extrahovateľný objem premixu 2 ml, obsahujúci docetaxel v koncentrácii 10 mg/ml, čo zodpovedá uvedenému množstvu 20 mg/0,5 ml na injekčnú liekovku.

Rozpúšťadlo pre Docetaxel Teva Pharma 20 mg injekčná liekovka

6 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou a vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje 1,28 ml vody na injekciu (plniaci objem: 1,71 ml). Pridanie celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrátom na infúzny roztok zaručuje konečnú koncentráciu 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Docetaxel Teva Pharma je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach sa musí zachovávať pri manipulácii a príprave roztokov docetaxel opatrnosť. Odporúča sa používanie rukavíc.

Ak sa koncentrát Docetaxel Teva Pharma, roztok premixu alebo infúzny roztok dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa koncentrát docetaxel, roztok premixu, alebo infúzny roztok dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Príprava pre intravenózne podanie

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

Ak sa injekčné liekovky uchovávajú v chladničke, nechajte požadované množstvo balení Docetaxel Teva Pharma 5 minút pri izbovej teplote (do 25°C).

Pomocou injekčnej striekačky s upevnenou ihlou asepticky natiahnite celý obsah rozpúšťadla pre Docetaxel Teva Pharma tak, že injekčnú liekovku mierne nakloníte.

Vstreknite celý obsah injekčnej striekačky do príslušnej injekčnej liekovky Docetaxel Teva Pharma.

Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.

Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť po dobu 5 minút pri izbovej teplote (do 25°C). Skontrolujte, či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach vzhľadom na prítomnosť polysorbátu 80 v zmesi).

Roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu a má sa použiť ihneď po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín pri uchovávaní buď pri teplote od 2°C do 8°C alebo pri izbovej teplote (do 25°C).

b) Príprava infúzneho roztoku

Na dosiahnutie požadovanej dávky docetaxelu pre pacienta je obvykle potrebná viac ako 1 injekčná liekovka s premixom. Podľa požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite z potrebného počtu injekčných liekoviek s premixom kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou zodpovedajúci objem premixu s koncentráciou 10 mg/ml docetaxelu. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

Požadovaný objem premixu vstreknite do 250-mililitrového infúzneho vaku, ktorý nie je z PVC alebo do fľaše obsahujúcej buď 5%-ný roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je dávka vyššia než 200 mg docetaxelu, použite väčší objem infúzneho nosiča tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

Pripravený infúzny roztok Docetaxel Teva Pharma sa má asepticky podať do 4 hodín vo forme jedn hodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25°C) a normálnych svetelných podmienkach.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Teva Pharma vo forme premixu i infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/662/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

21.01.2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá jednodávková injekčná liekovka Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého). Každý ml koncentráту obsahuje 37,73 mg docetaxelu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka koncentráту obsahuje 25,1% (m/m) bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Koncentrát je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Rozpúšťadlo je bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

Docetaxel Teva Pharma v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom sa indikuje na adjuvantnú liečbu pacientov s operabilným karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami. Predchádzajúca liečba mala obsahovať antracyklíny alebo alkylačné látky.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Docetaxel Teva Pharma sa indikuje na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie.

Docetaxel Teva Pharma v kombinácii s cisplatinou sa indikuje na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

Karcinóm prostaty

Docetaxel Teva Pharma v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom sa indikuje na liečbu pacientov s metastatickým karcinómom prostaty neodpovedajúcim na hormonálnu liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie docetaxelu sa má obmedziť na jednotky špecializované na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa (pozri časť 6.6).

Odporúčaná dávka

Pre karcinóm prsníka a nemalobunkový karcinóm pľúc premedikácia pozostáva z perorálnych kortikoidov, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg dvakrát denne) počas 3 dní

počínajúc 1. dňom pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie je kontraindikovaná (pozri časť 4.4). Na zníženie rizika hematologickej toxicity možno profylakticky použiť G-CSF.

Pre karcinóm prostaty, kde sa súčasne používa prednizón alebo prednizolón, je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.4).

Docetaxel sa podáva ako jednododinová infúzia každé tri týždne.

Karcinóm prsníka

Na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka sa odporúča dávka 100 mg/m² docetaxelu v monoterapii.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacientom bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí sú liečení na nemalobunkový karcinóm pľúc, sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu, po ktorej bezprostredne nasleduje dávka 75 mg/m² cisplatiny počas 30-60 minút. Na liečbu po zlyhaní predchádzajúcej chemoterapie na báze platiny sa odporúča dávka 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinóm prostaty

Odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m². Nepretržite sa podáva prednizón alebo prednizolón 5 mg perorálne dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Úprava dávky v priebehu liečby

Všeobecne

Docetaxel sa má podať, ak je počet neutrofilov ≥ 1500 buniek/mm³.

Pacientom, u ktorých sa v priebehu liečby docetaxelom objavila febrilná neutropénia, počet neutrofilov < 500 buniek/mm³ dlhšie ako jeden týždeň, alebo u nich nastali závažné či kumulatívne kožné reakcie alebo ťažká periférna neuropatia, musí sa znížiť dávka docetaxelu zo 100 mg/m² na 75 mg/m², a/alebo zo 75 mg/m² na 60 mg/m². Ak u pacienta pretrvávajú tieto reakcie aj pri dávke 60 mg/m², musí sa liečba prerušiť.

V kombinácii s cisplatinou

Pacientom s počiatočnou dávkou 75 mg/m² docetaxelu v kombinácii s cisplatinou, u ktorých bola najnižšia hranica počtu krvných doštičiek počas predchádzajúcej liečby $< 25\,000$ buniek/mm³, alebo u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia alebo u pacientov s ťažkými nehematologickými toxicitami, musí sa v nasledujúcich cykloch znížiť dávka docetaxelu na 65 mg/m². Informácie o úprave dávky cisplatiny sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Vychádzajúc z farmakokinetických údajov o docetaxele v monoterapii v dávkach 100 mg/m², pacientom so zvýšenou hladinou oboch transamináz (ALT a/alebo AST) na viac ako 1,5-násobok hornej hranice normy (ULN) a alkalickéj fosfatázy na viac než 2,5-násobok ULN sa odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s hladinou sérového bilirubínu vyššou ako ULN, a/alebo ak ALT a AST sú vyššie ako 3,5-násobok ULN a súčasne alkalická fosfatáza vyššia ako 6-násobok ULN, nemožno odporučiť ani zníženie dávky a mimo striktne odôvodnené prípady docetaxel nie je možné podávať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Docetaxelu Teva Pharma pri karcinóme nosohltanu u detí vo veku od 1. mesiaca až do menej ako 18 rokov zatiaľ nebola stanovená.

Podávanie Docetaxelu Teva Pharma u pediatrickej populácie sa netýka indikácií karcinómu prsníka, nemalobunkového karcinómu pľúc a karcinómu prostaty.

Starší ľudia

Na základe analýzy farmakokinetiky v skupine starších ľudí nie sú žiadne zvláštne pokyny pre podávanie lieku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s počiatočným počtom neutrofilov <1500 buniek/ mm^3 .

Docetaxel sa nesmie podávať pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii údaje pre túto skupinu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Musia sa vziať do úvahy aj kontraindikácie liekov, ktoré sa kombinujú s docetaxelom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri karcinóme prsníka a nemalobunkovom karcinóme pľúc môže premedikácia perorálnymi kortikosteroidmi, ako je dexametazón v dávke 16 mg denne (napr. 8 mg dvakrát denne) počas 3 dní počínajúc 1. dňom pred podaním docetaxelu, pokiaľ nie je kontraindikovaná, znížiť výskyt a závažnosť retencie telesných tekutín a rovnako aj závažnosť hypersenzitívnych reakcií. Pri karcinóme prostaty je odporúčanou premedikáciou dexametazón 8 mg podávaný perorálne 12 hodín, 3 hodiny a 1 hodinu pred infúziou docetaxelu (pozri časť 4.2).

Hematológia

Najčastejším nežiaducim účinkom docetaxelu je neutropénia. K najväčšiemu poklesu počtu neutrofilov dochádza v priemere 7 dní po podaní docetaxelu. Tento interval však môže byť u pacientov s predchádzajúcou intenzívnou chemoterapiou kratší. Všetkým pacientom, ktorým sa podáva docetaxel, sa musí často monitorovať celkový krvný obraz. Docetaxel sa má znovu podať až po zvýšení počtu neutrofilov na hladinu ≥ 1500 buniek/ mm^3 (pozri časť 4.2).

Pri ťažkej neutropénii (<500 buniek/ mm^3 po dobu sedem alebo viac dní) počas cyklu liečby docetaxelom sa odporúča znížiť dávku v nasledujúcich cykloch alebo vykonať príslušné symptomatické opatrenia (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (TCF) sa vyskytla febrilná neutropénia a neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti liečení TCF majú profylakticky dostávať G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia). Pacienti liečení TCF majú byť dôsledne monitorovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

U pacientov liečených docetaxelom v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC) sa vyskytla febrilná neutropénia a/alebo neutropenická infekcia v menšej miere, ak pacienti dostávali primárne profylakticky G-CSF. Je potrebné zvážiť primárnu profylaxiu G-CSF na zníženie rizika komplikovanej neutropénie (febrilná neutropénia, prolongovaná neutropénia alebo neutropenická infekcia) u pacientov, ktorí sa podrobujú adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka TAC. Pacienti liečení TAC majú byť dôsledne monitorovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hypersenzitívne reakcie

Pacienti sa majú pozorne sledovať, či sa u nich najmä počas prvej a druhej infúzie nevyskytnú hypersenzitívne reakcie. Hypersenzitívne reakcie môžu nastať v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu, preto musia byť k dispozícii prostriedky na liečbu hypotenzie a bronchospazmu. Hypersenzitívne reakcie s menej závažnými symptómami, napríklad začervenanie alebo lokalizované kožné reakcie, si nevyžadujú prerušenie liečby. Avšak pri závažných reakciách, ako ťažká hypotenzia, bronchospazmus alebo generalizovaný exantém či erytém, sa musí okamžite liečba docetaxelom

prerušit' a zahájiť príslušná terapia. Pacientom, u ktorých nastala závažná hypersenzitívna reakcia, sa docetaxel viac nesmie podávať.

Kožné reakcie

Pozoroval sa lokalizovaný kožný erytém na končatinách (dlane rúk a chodidlá na nohách) spolu s edémom a následnou deskvamáciou. Zaznamenali sa závažné symptómy ako exantém s následnou deskvamáciou, čo viedlo k prerušeniu alebo ukončeniu liečby docetaxelom (pozri časť 4.2).

Retencia tekutín

Pacienti so závažnou retenciou tekutín vo forme pleurálneho výpotku, perikardiálneho výpotku a ascitu sa majú pozorne sledovať.

Poruchy dýchacej sústavy

Zaznamenal sa syndróm akútnej respiračnej tiesne, intersticiálna pneumónia/pneumonitída, intersticiálna choroba pľúc, pľúcna fibróza a respiračné zlyhanie, ktoré môžu byť spojené s fatálnymi následkami. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali prípady radiačnej pneumonitídy.

V prípade, že sa objavia nové alebo zhoršené pľúcne symptómy, pacienti sa musia starostlivo sledovať, okamžite vyšetriť a príslušne liečiť. Až kým sa nestanoví diagnóza, odporúča sa prerušenie liečby docetaxelom. Včasné použitie podporných liečebných opatrení môže pomôcť zlepšiť stav. Prínos obnovenia liečby docetaxelom sa musí starostlivo zvážiť.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Pacienti liečení docetaxelom v monoterapii v dávkach 100 mg/m², ktorí majú hodnoty sérových transamináz (ALT a/alebo AST) vyššie ako je 1,5-násobok ULN a súčasne sú ich hladiny alkalickéj fosfatázy viac ako 2,5-krát vyššie ako ULN, majú vyššie riziko rozvoja závažných nežiaducich účinkov. Môže sa jednať o toxické úmrtie, vrátane sepsy a krvácania zažívacieho traktu, ktoré môže byť fatálne, ďalej febrilná neutropénia, infekcie, trombocytopénia, stomatitída a asténia. Preto sa týmto pacientom so zvýšenými hodnotami pečeňových testov (PT) odporúča dávka 75 mg/m² docetaxelu. Hodnoty PT by sa mali stanoviť pred zahájením terapie ako aj pred každým ďalším cyklom (pozri časť 4.2).

Pacientom s hladinou sérového bilirubínu >ULN a/alebo s hodnotami ALT a AST >3,5-krát ULN, so súčasnými zvýšenými hodnotami alkalickéj fosfatázy >6-násobok ULN, nie je možné odporučiť zníženie dávky a docetaxel sa okrem striktno odôvodnených prípadov nesmie podávať.

V kombinácii s cisplatínou a 5-fluóruracilom v liečbe pacientov s adenokarcinómom žalúdka boli z pilotnej klinickej štúdie vylúčení pacienti s hladinou ALT a/alebo AST > 1,5 × ULN v spojení s hladinou alkalickéj fosfatázy > 2,5 × ULN a hladinou bilirubínu > 1 × ULN; pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne znížovanie dávok a docetaxel sa nemá použiť, ak nie je prísne indikovaný. O liečbe docetaxelom v kombinácii pri iných indikáciach nie sú v skupine pacientov s poškodením funkcie pečene k dispozícii žiadne informácie.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

O pacientoch s vážnym poškodením funkcie obličiek, ktorí sú liečení docetaxelom, nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Nervový systém

Výskyt ťažkej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Kardiotoxicita

U pacientok liečených docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom bolo pozorované zlyhanie srdca, najmä po chemoterapii obsahujúcej antracyklíny (doxorubicín alebo epirubicín). Zlyhanie môže byť stredne závažné až závažné a spojené so smrťou (pozri časť 4.8).

Pacientky, ktoré sú kandidátkami na liečbu docetaxelom v kombinácii s trastuzumabom, sa majú podrobiť základnému kardiologickému vyšetreniu. Funkcia srdca sa ďalej musí monitorovať počas celej liečby (napr. každé tri mesiace), aby sa mohli identifikovať tie pacientky, u ktorých môže nastať srdcová dysfunkcia. Podrobnejšie informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností trastuzumabu.

Poruchy oka

U pacientov liečených docetaxelom bol hlásený cystoidný makulárny edém (CME). Pacienti s poruchou zraku sa musia bezodkladne podrobiť kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CME, liečba docetaxelom sa musí ukončiť a začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Ostatné

Ženy a muži vo fertilnom veku musia v priebehu terapie používať účinnú antikoncepciu a muži minimálne po dobu 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.6).

Ďalšie opatrenia pri používaní adjuvantnej liečby karcinómu prsníka

Komplikovaná neutropénia

Pacientkám, u ktorých sa vyskytla komplikovaná neutropénia (prolongovaná neutropénia, febrilná neutropénia alebo infekcia), sa má zvážiť podanie G-CSF a redukcia dávky (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne reakcie

Symptómy, ako je skorá abdominálna bolesť a citlivosť, horúčka, hnačka, s neutropéniou alebo bez nej, môžu byť skorým prejavom závažnej gastrointestinálnej toxicity a musia byť bezodkladne posúdené a liečené.

Kongestívne srdcové zlyhanie (Congestive heart failure, CHF)

Počas liečby a v období ďalšieho sledovania sa majú monitorovať u pacientok symptómy kongestívneho zlyhania srdca. U pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami liečenými režimom TAC sa zvýšené riziko CHF preukázalo počas prvého roka po liečbe (pozri časti 4.8 a 5.1).

Leukémia

U pacientok liečených docetaxelom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (TAC) sa v dôsledku rizika oneskorenej myelodysplázie alebo myeloidnej leukémie vyžaduje následné hematologické sledovanie.

Pacientky so 4 a viac pozitívnymi uzlinami

Keďže prínos zaznamenaný u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami nebol pri prežívaní bez ochorenia (disease-free survival, DFS) a celkovom prežívaní (overall survival, OS) štatisticky významný, pozitívny pomer prínosu a rizika pre TAC u pacientok so 4 a viac pozitívnymi uzlinami sa v koncovej analýze úplne nepreukázal (pozri časť 5.1).

Starší ľudia

O používaní docetaxelu v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientov vo veku >70 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

Z počtu 333 pacientov liečených docetaxelom a zaradených do štúdie karcinómu prostaty bolo 209 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 68 pacientov starších ako 75 rokov. U pacientov liečených docetaxelom každé tri týždne bol výskyt súvisiacich zmien na nechtach v pomere $\geq 10\%$ vyšší u tých, ktorí boli vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi. Výskyt súvisiacej horúčky,

hnačky, anorexie a periférneho edému bol v pomere $\geq 10\%$ vyšší u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov oproti pacientom mladším ako 65 rokov.

Z počtu 300 pacientov (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II) liečených docetaxelom v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom v štúdiu karcinómu žalúdka bolo 74 pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a 4 pacienti vo veku 75 alebo viac rokov. Výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vyšší u starších ľudí v porovnaní s mladšími pacientmi.

Nasledujúce nežiaduce účinky (všetkých stupňov): letargia, stomatitída, neutropenická infekcia sa vyskytli v miere o $\geq 10\%$ vyššej u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Starší ľudia liečení TCF musia byť dôsledne monitorovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie *in vitro* ukázali, že metabolizmus docetaxelu môže byť modifikovaný súbežným podávaním látok, ktoré indukujú alebo inhibujú cytochróm P450-3A, alebo sa ním metabolizujú (a teda sú schopné kompetitívnej inhibície enzýmu). Jedná sa napr. o cyklosporín, terfenadín, ketokonazol, erytromycín a troleandomycín. Existuje potenciálne nebezpečenstvo významnej interakcie, preto si vyžaduje súbežná liečba pacientov týmito liekmi zvýšenú opatrnosť.

Docetaxel sa výrazne viaže na proteíny ($>95\%$). Napriek tomu, že sa prípadná interakcia docetaxelu so súbežne podávanými liečivami *in vivo* oficiálne neskúmala, väzbu docetaxelu na proteíny *in vitro* neovplyvnili interakcie s látkami pevne viazanými na proteíny ako sú erytromycín, difenhydramín, propranolol, propafenón, fenytoín, salicyláty, sulfametoxazol a valproát sodný. Ani podanie dexametazónu neovplyvnilo väzbu docetaxelu na proteíny. Docetaxel neovplyvňuje väzbu digitoxínu.

Súbežné podávanie docetaxelu, doxorubicínu a cyklofosfamidu neovplyvnilo ich farmakokinetiku. Obmedzené údaje získané z jednej nekontrolovanej štúdie naznačujú prítomnosť interakcie medzi docetaxelom a karboplatinou. V kombinácii s docetaxelom sa klírens karboplatiny zvýšil asi o 50% v porovnaní s hodnotami, ktoré sa predtým zaznamenali u karboplatiny podávanej v monoterapii.

U pacientov s metastatickým karcinómom prostaty sa skúmala farmakokinetika docetaxelu za prítomnosti prednizónu. Docetaxel sa metabolizuje CYP3A4 a prednizón, ako je známe, indukuje CYP3A4. Žiadny štatisticky významný účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu sa nepozoroval.

Boli hlásené klinické prípady súvisiace so zvýšením toxicity docetaxelu v kombinácii s ritonavírom. Mechanizmus tejto interakcie súvisí s inhibíciou CYP3A4, hlavného izoenzýmu podieľajúceho sa na metabolizme docetaxelu, ritonavírom. Na základe extrapolácie z farmakokinetickej štúdie s ketokonazolom u 7 pacientov, treba zvážiť 50 % zníženie dávky docetaxelu u pacientov, ktorí si vyžadujú súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká, ritonavir a niektoré makrolidy (klaritromycín, telitromycín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití docetaxelu u gravidných žien. Docetaxel preukázal embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov a zajacov, u potkanov taktiež zníženie plodnosti. Docetaxel môže mať škodlivé účinky na plod, keď je podávaný počas gravidity, rovnako ako ostatné cytotoxické liečivá. Počas gravidity sa preto docetaxel nesmie podávať, pokiaľ nie je jednoznačne indikovaný.

Ženám vo fertilnom veku liečeným docetaxelom sa má odporučiť zabrániť otehotneniu. Ak by došlo k otehotneniu, okamžite musí byť o tom informovaný ošetrojúci lekár.

Laktácia:

Docetaxel je lipofilná látka, nie je však známe, či sa vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na potenciálne nebezpečenstvo nežiaducich účinkov u dojčiat, dojčenie sa musí počas liečby docetaxelom prerušiť.

Antikoncepcia u mužov a žien

V priebehu terapie sa musí používať účinná antikoncepcia.

Fertilita:

V predklinických štúdiách mal docetaxel genotoxické účinky a môže mať vplyv na fertilitu mužov (pozri časť 5.3). Preto mužom liečeným docetaxelom sa odporúča, aby nespodili dieťa počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe; odporúča sa vyhľadať odbornú radu ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu týkajúci sa všetkých indikácií

Nežiaduce účinky, ktoré možno alebo pravdepodobne súviseli s podaním docetaxelu, sa získali od:

- 1312 pacientov, ktorí dostávali 100 mg/m² a 121 pacientov, ktorí dostávali 75 mg/m² docetaxelu v monoterapii.
- 258 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom.
- 406 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou.
- 92 pacientov liečených docetaxel v kombinácii s trastuzumabom.
- 255 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s kapecitabínom.
- 332 pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 1276 pacientov (744 v TAX 316 a 532 v GEICAM 9805), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 300 pacientov s adenokarcinómom žalúdka (221 pacientov v časti štúdie fázy III a 79 pacientov v časti štúdie fázy II), ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).
- 174 a 251 pacientov s karcinómom hlavy a krku, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom (uvádzajú sa klinicky významné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou).

Tieto reakcie sa opisujú pomocou NCI Common Toxicity Criteria (obvyklé kritériá toxicity) (stupeň 3 = G3; stupeň 3-4 = G3/4; stupeň 4 = G4) a termínov COSTART a MedDRA. Frekvencie výskytu sa definujú ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky samotného docetaxelu sú: neutropénia (ktorá bola reverzibilná a nekumulatívna; medián počtu dní po nadir bol 7 dní a medián trvania ťažkej neutropénie (< 500 buniek/mm³) bol 7 dní), anémia, alopecia, nauzea, dávnenie, stomatitída, hnačka a asténia. Závažnosť nežiaducich účinkov docetaxelu sa môže zvýšiť, ak sa docetaxel podáva v kombinácii s inými chemoterapeutickými látkami.

Pre kombináciu s trastuzumabom sa uvádzajú nežiaduce účinky (všetkých stupňov), ktoré sa zaznamenali u $\geq 10\%$. V porovnaní s monoterapiou docetaxelu bol v ramene s kombináciou s trastuzumabom zvýšený výskyt závažných nežiaducich účinkov (40% oproti 31%) a nežiaducich účinkov stupňa 4 (34% oproti 23%).

Pre kombináciu s kapecitabínom sa uvádzajú najčastejšie nežiaduce účinky ($\geq 5\%$) súvisiace s liečbou, ktoré sa zaznamenali v klinickom skúšaní fázy III u pacientov s karcinómom prsníka, u ktorých zlyhala liečba antracyklínmi (pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu).

S docetaxelom sa často pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému

Hypersenzitívne reakcie sa väčšinou rozvinuli v priebehu niekoľkých minút po začatí infúzie docetaxelu a zvyčajne boli mierne až stredne ťažké. Najčastejšie zaznamenané príznaky sú začervenanie, svrbiaca alebo nesvrbiaca vyrážka, tlak na hrudníku, bolesť chrbta, dyspnoe a horúčka alebo zimnica. Závažné reakcie sa vyznačovali hypotenziou a/alebo bronchospazmom alebo generalizovanou vyrážkou/erytémom (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Rozvoj ťažkej periférnej neurotoxicity si vyžaduje zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4). Mierne až stredne ťažké neurosenzorické ťažkosti sa prejavujú ako parestézia, dyzestézia alebo bolesť vrátane pálenia. Neuromotorické príznaky sa väčšinou prejavujú slabosťou.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pozorovali sa reverzibilné kožné reakcie, väčšinou sa hodnotili ako mierne až stredne ťažké. Reakcie sa prejavili vo forme vyrážky vrátane lokalizovaných exantémov najmä na nohách a rukách (vrátane závažného syndrómu ruka-noha), ale aj na ramenách, tvári či hrudníku, často sa spájali so svrbením. Exantémy sa väčšinou objavili po uplynutí jedného týždňa od podania infúzie docetaxelu.

Menej často sa zaznamenali závažné príznaky ako sú exantémy s následnou deskvamáciou, ktoré zriedkavo viedli k prerušeniu alebo vysadeniu liečby docetaxelom (pozri časti 4.2 a 4.4). Závažné zmeny na nechtoch sa niekedy prejavili ako hypo- alebo hyperpigmentácia a niekedy ako bolesť a onycholýza.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Reakcie v mieste infúzie boli väčšinou mierne: hyperpigmentácia, zápal, sčervenanie alebo vysušenie kože, flebitída alebo extravazácia a opuch žily.

Zaznamenala sa retencia tekutín vrátane takých účinkov ako je periférny edém a menej často pleurálny výpotok, perikardiálny výpotok, ascites a prírastok hmotnosti. Periférny edém sa obvykle objavuje najskôr na dolných končatinách s možnou generalizáciou spolu s prírastkom hmotnosti 3 kg alebo viac. Retencia tekutín je kumulatívna, čo do výskytu a závažnosti (pozri časť 4.4).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 100 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%, vrátane sepsy a pneumónie, fatálne u 1,7%)	Infekcie spojené s G4 neutropéniou (G3/4: 4,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 76,4%); Anémia (G3/4: 8,9%); Febrilná neutropénia	Trombocytopénia (G4: 0,2%)	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 4,1%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 4%); Dysgeúzia (závažná: 0,07%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia; Hypertenzia; Krvácanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe (závažná: 2,7%)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 5,3%); Diareja (G3/4: 4%); Nauzea (G3/4: 4%); Vracanie (G3/4: 3%)	Obstipácia (závažná: 0,2%); Abdominálna bolesť (závažná: 1%); Gastrointestinálne krvácanie (závažné: 0,3%)	Ezofagitída (závažná: 0,4%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Kožné reakcie (G3/4: 5,9%); Zmeny na nechtoch (závažné: 2,6%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 1,4%)	Artralgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Retencia tekutín (závažná: 6,5%); Asténia (závažná: 11,2%); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť na hrudi bez postihnutia srdca (závažná 0,4%)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (<5%);	

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
		G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (<4%); G3/4 vzostup AST (<3%); G3/4 vzostup ALT (<2%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² v monoterapii

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: krvácané príhody spojené s trombocytopéniou stupňa 3/4.

Poruchy nervového systému

Údaje o reverzibilitě sú dostupné asi u 35,3% pacientov, u ktorých sa rozvinula neurotoxicita po liečbe docetaxelom v dávke 100 mg/m² v monoterapii. Účinky spontánne vymizli v priebehu 3 mesiacov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: do ukončenia štúdie bol jeden prípad alopecie ireverzibilný. 73% kožných reakcií bolo reverzibilných v priebehu 21 dní.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Priemerná kumulatívna dávka do ukončenia liečby bola vyššia ako 1000 mg/m² a priemerný čas do návratu (relapsu) retencie tekutín bol 16,4 týždňov (interval 0 až 42 týždňov). U pacientov s premedikáciou bol nástup strednej a závažnej retencie oneskorený (priemerná kumulatívna dávka: 818,9 mg/m²) v porovnaní s pacientmi bez premedikácie (priemerná kumulatívna dávka: 489,7 mg/m²); tieto údaje sa však zaznamenali u niektorých pacientov v priebehu prvých liečebných cyklov.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v monoterapii

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 54,2%); Anémia (G3/4: 10,8%); Trombocytopénia (G4: 1,7%)	Febrilná neutopénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,8%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2,5%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (nezávažná)
Poruchy ciev		Hypotenzia
Poruchy a gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 3,3%); Stomatitída (G3/4: 1,7%); Vracanie (G3/4: 0,8%); Hnačka (G3/4: 1,7%)	Obstipácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopecie; Kožné reakcie (G3/4: 0,8%)	Zmeny na nechtoch (závažné: 0,8%)
Poruchy kostrovej a svalovej		Myalgia

sústavy a spojivového tkaniva		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 12,4%); Retencia tekutín (závažná: 0,8%); Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (<2%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 7,8%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 91,7%); Anémia (G3/4: 9,4%); Febrilná neutropénia; Trombocytopénia (G4: 0,8%)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2%)	
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 0,4%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie; Arytmia (nezávažná)	
Poruchy ciev			Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5%); Stomatitída (G3/4: 7,8%); Diareja (G3/4: 6,2%); Vracanie (G3/4: 5%); Obštipácia		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,4%); Kožné reakcie (nezávažné)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 8,1%); Retencia tekutín (závažná: 1,2%); Bolesť	Reakcie v mieste podania infúzie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (<2,5%); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (<2,5%)	G3/4 vzostup AST (<1%); G3/4 vzostup ALT (<1%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 5,7%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G4: 51,5%); Anémia (G3/4: 6,9%); Trombocytopenia (G4: 0,5%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5%)		
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia		
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3: 3,7%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,7%)	Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev		Hypotenzia (G3/4: 0,7%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 9,6%); Vracanie (G3/4: 7,6%); Diarea (G3/4: 6,4%); Stomatitída (G3/4: 2%)	Obstipácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (závažné: 0,7%); Kožné reakcie (G3/4: 0,2%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (závažná: 0,5%)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (závažná: 9,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,7%); Horúčka (G3/4: 1,2%)	Reakcie v mieste podania infúzie; Bolesť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (2,1%); G3/4 vzostup ALT (1,3%)	G3/4 vzostup AST (0,5%); G3/4 vzostup alkalickej fosfatázy v krvi (0,3%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Febrilná neutropénia (zahŕňa neutropéniu spojenú s horúčkou a používaním antibiotík) alebo neutropenická sepsa	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	
Psychické poruchy	Insomnia	
Poruchy nervového systému	Parestézia; Bolesť hlavy; Dysgeúzia; Hypestézia	
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Srdcové zlyhanie
Poruchy ciev	Lymfedém	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa; Faryngolaryngálna bolesť; Nazofaryngitída; Dyspnoe; Kašeľ; Rinorea	
Poruchy a gastrointestinálneho traktu	Nauzea; Diarea; Vracanie; Obstipácia; Stomatitída; Dyspepsia; Abdominálna bolesť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Erytém; Vyrážka; Zmeny na nechtoch	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; Artralgia; Bolesť v končatinách; Bolesť kostí; Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia; Periférny edém; Pyrexia; Únava; Zápal slizníc; Bolesť; Ochorenie podobné chrípke; Bolesť na hrudníku; Zimnica	Letargia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast hmotnosti	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel Teva Pharma 100 mg/m² v kombinácii s trastuzumabom

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Symptomatické srdcové zlyhanie sa zaznamenalo u 2,2% pacientov, ktorí dostávali docetaxel v kombinácii s trastuzumabom v porovnaní s 0% pacientov, ktorým bol podávaný docetaxel samotný. V ramene docetaxelu v kombinácii s trastuzumabom dostalo predtým 64% pacientov antracyklínovú adjuvantnú liečbu v porovnaní s 55% takýchto pacientov v ramene s docetaxelom samotným.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: V porovnaní so samotným docetaxelom bola hematologická toxicita zvýšená u pacientov liečených kombináciou trastuzumabu a docetaxelu (32% neutropénia stupňa 3/4 oproti 22%, podľa kritérií NCI-CTC). Ale je pravdepodobné, že sa podceňuje fakt, že docetaxel samotný v dávke 100 mg/m² spôsobuje neutropéniu u 97% pacientov, u 76% stupňa 4 na základe krvného obrazu. Výskyt febrilnej neutropénie/neutropenickej sepsy bol taktiež vyšší u pacientov liečených Herceptinom v kombinácii s docetaxelom (23% oproti 17% u pacientov liečených docetaxelom samotným).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s kapecitabínom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy		Kandidóza úst (G3/4: <1%)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 63%); Anémia (G3/4: 10%)	Trombocytopénia (G3/4: 3%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 1%); Znížená chuť do jedla	Dehydratácia (G3/4: 2%)
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: <1%); Parestézia (G3/4: <1%)	Závraty; Bolesť hlavy (G3/4: <1%); Periférna neuropatia
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngálna bolesť (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Kašeľ (G3/4: <1%); Epistaxa (G3/4: <1%)
Poruchy a gastrointestinálneho traktu	Stomatitída (G3/4: 18%); Diarea (G3/4: 14%); Nauzea (G3/4: 6%); Vracanie (G3/4: 4%); Obstipácia (G3/4: 1%); Abdominálna bolesť (G3/4: 2%); Dyspepsia	Bolesť v hornej časti brucha; Suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ruka-noha syndróm (G3/4: 24%); Alopécia (G3/4: 6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 2%)	Dermatitída; Erytematózna vyrážka (G3/4: <1%); Zafarbenie nechtoch; Onycholýza (G3/4: 1%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Bolesť v končatinách (G3/4: <1%); Bolesť chrbta (G3/4: 1%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Únava/slabosť (G3/4: 5%); Periférny edém (G3/4: 1%)	Letargia; Bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles hmotnosti; G3/4 vzostup bilirubínu v krvi (9%)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 3,3%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 32%); Anémia (G3/4: 4,9%)	Trombocytopénia (G3/4: 0,6%); Febrilná neutropénia
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%); Dysgeúzia (G3/4: 0%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0,6%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zníženie funkcie ľavej komory (G3/4: 0,3%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Kašeľ (G3/4: 0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 2,4%); Diarea (G3/4: 1,2%); Stomatitída/faryngitída (G3/4: 0,9%); Vracanie (G3/4: 1,2%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia; Zmeny na nechtoch (nezávažné)	Exfoliatívna vyrážka (G3/4: 0,3%)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia (G3/4: 0,3%); Myalgia (G3/4: 0,3%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava (G3/4: 3,9%); Retencia tekutín (závažná: 0,6%)	

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme prsníka pre adjuvantnú liečbu docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientov s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805) – súhrnné údaje

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcie (G3/4: 2,4%); Neutropenická infekcia. (G3/4: 2,6%)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 3%); Neutropénia (G3/4: 59,2%); Trombocytopénia (G3/4: 1,6%); Febrilná neutropénia (G3/4: NA)		
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)	
Poruchy metabolizmu	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
a výživy			
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia (G3/4: 0,6%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: ≤0,1%)	Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0%);	Synkopa (G3/4: 0%) Neurotoxicita (G3/4: 0%) Somnolencia (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitída (G3/4: <0,1%)	Zvýšená lakrimácia (G3/4: <0,1%);	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 0,2%);	
Poruchy ciev	Návaly tepla (G3/4: 0,5%)	Hypotenzia (G3/4: 0%); Flebitída (G3/4: 0%);	Lymfedém (G3/4: 0%)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ (G3/4: 0%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 5,0%); Stomatitída (G3/4: 6,0%); Vracanie (G3/4: 4,2%); Hnačka (G3/4: 3,4%); Obstipácia (G3/4: 0,5%)	Abdominálna bolesť (G3/4: 0,5%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: <0,1%); Poruchy kože (G3/4: 0,6%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,4%)		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakcie v mieste	Asténia (G3/4: 10,0%); Horúčka (G3/4: NA), Periférny edém (G3/4: 0,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Nárast hmotnosti (G3/4: 0%) Pokles hmotnosti (G3/4: 0,2%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adjuvantnej liečbe pre Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinácii s doxorubicínom a cyklofosfamidom u pacientok s karcinómom prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX 316) a negatívnymi uzlinami (GEICAM 9805)

Poruchy nervového systému

V štúdií karcinómu prsníka s pozitívnymi uzlinami (TAX316) sa v priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúce periférnej senzorickej neuropatie pozorovalo u 10 pacientov spomedzi 84 pacientov s periférnou senzorickou neuropatiou pri ukončení chemoterapie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V štúdiu TAX316 sa u 26 pacientov (3,5%) v ramene TAC a u 17 pacientov (2,3%) v ramene FAC zaznamenalo kongestívne srdcové zlyhanie. Po vyše 30 dňoch liečby sa u všetkých pacientov s výnimkou jedného v každom ramene diagnostikovalo CHF. Dvaja pacienti v ramene TAC a 4 pacienti v ramene FAC zomreli na zlyhanie srdca.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V štúdiu TAX316 sa u 687 pacientov v ramene TAC a u 645 pacientov v ramene FAC zaznamenala alopecia pretrvávajúca až do sledovaného obdobia po ukončení chemoterapie.

Na konci sledovaného obdobia sa pretrvávajúca alopecia pozorovalo u 29 pacientov (4,2%) v ramene TAC a u 16 pacientov (2,4%) v ramene FAC.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

V štúdiu TAX316 sa pretrvávajúca amenorey v priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúca amenorey pozorovalo u 121 pacientov spomedzi 202 pacientov s amenoreou pri ukončení chemoterapie.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

V štúdiu TAX316 sa priebehu sledovaného obdobia sa pretrvávajúca periférneho edému pozorovalo u 19 pacientov zo 119 pacientov s periférnym edémom v ramene TAC a u 4 pacientov z 23 pacientov s periférnym edémom v ramene FAC.

V štúdiu GEICAM 9805 sa pretrvávajúca lymfedému pozorovalo u 4 z 5 pacientov s lymfedémom pri ukončení chemoterapie.

Akútna leukémia / Myelodysplastický syndróm

Po 10 rokoch sledovania v štúdiu TAX316 bola hlásená akútna leukémia u 4 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov v ramene FAC. Myelodysplastický syndróm bol hlásený u 2 zo 744 pacientov v ramene TAC a u 1 zo 736 pacientov v ramene FAC.

Pri mediáne sledovania (follow up) 77 mesiacov sa vyskytla akútna leukémia u 1 z 532 (0,2%) pacientov, ktorým sa podával docetaxel, doxorubicín a cyklofosfamid v štúdiu GEICAM 9805. Žiadne prípady neboli hlásené u pacientov, ktorým sa podával fluorouracil, doxorubicín a cyklofosfamid. V oboch sledovaných skupinách sa u žiadneho pacienta nevyskytol myelodysplastický syndróm.

Neutropenické komplikácie

Nasledujúca tabuľka ukazuje, že výskyt neutropénie stupňa 4, febrilnej neutropénie a neutropenickej infekcie sa znížil u pacientok, ktoré dostávali primárne profylakticky G-CSF po tom, ako to bolo povinné v ramene TAC – GEICAM štúdie.

Neutropenické komplikácie u pacientok liečených TAC s alebo bez primárnej profylaxie G-CSF (GEICAM 9805)

	S primárnou profylaxiou G-CSF (n = 111) n (%)	Bez primárnej profylaxie G-CSF (n = 421) n (%)
Neutropénia (Stupeň 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrilná neutropénia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenická infekcia	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenická infekcia (Stupeň 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri adenokarcinóme žalúdka:

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neutropenická infekcia, infekcia (G3/4: 11,7%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia (G3/4: 20,9%); Neutropénia (G3/4: 83,2%); Trombocytopénia (G3/4: 8,8%); Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7%)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 8,7%)	Závraty (G3/4: 2,3%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 1,3%)
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia (G3/4: 0,%)
Poruchy ucha a labyrintu		Zhoršený sluch (G3/4: 0%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 1,0%)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea (G3/4: 19,7%); Nauzea (G3/4: 16%); Stomatitída (G3/4: 23,7%); Vracanie (G3/4: 14,3%)	Obštipácia (G3/4: 1,0%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,0%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 0,7%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%)	Svrbiaca vyrážka (G3/4: 0,7%); Zmeny na nechtoch (G3/4: 0,7%); Exfoliácia kože (G3/4: 0%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 19,0%); Horúčka (G3/4: 2,3%); Retencia tekutín (závažná/životohrozujúca: 1%)	

Opis vybraných nežiaducich účinkov pri adenokarcinóme žalúdka pre Docetaxel Teva Pharma 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom

Poruchy krvi a lymfatického systému

Febrilná neutropénia sa vyskytla u 17,2% pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 13,5% pacientov, bez ohľadu na použitie G-CSF. G-CSF sa použilo na sekundárnu profylaxiu u 19,3% pacientov (10,7% cyklov). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 12,1% pacientov a neutropenická infekcia sa vyskytla u 3,4% pacientov, keď pacienti dostávali profylakticky G-CSF, u pacientov bez profylaxie G-CSF sa febrilná neutropénia vyskytla u 15,6% a neutropenická infekcia u 12,9% pacientov (pozri časť 4.2).

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov pri karcinóme hlavy a krku pre Docetaxel 75 mg/m² v kombinácii s cisplatinou a 5-fluóruracilom pri karcinóme hlavy a krku

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje rádioterapia (TAX 323)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 6,3%); Neutropenická infekcia		

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Rakovinová bolesť (G3/4: 0,6%)	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 76,3%); Anémia (G3/4: 9,2%); Trombocytopenia (G3/4: 5,2%)	Febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita (nie závažná)	
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia; Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 0,6%)	Závraty	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia; Konjunktivitída	
Poruchy ucha a labirintu		Zhoršený sluch	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Myokardiálna ischemia (G3/4: 1,7%)	Arytmia (G3/4: 0,6%)
Poruchy ciev		Poruchy žíl (G3/4: 0,6%)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 0,6%); Stomatitída (G3/4: 4,0%); Hnačka (G3/4: 2,9%); Vracanie (G3/4: 0,6%)	Obstipácia; Ezofagitída/dysfágia/ odynofágia (G3/4: 0,6%); Abdominálna bolesť; Dyspepsia; Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 10,9%)	Svrbiaca vyrážka; Suchá koža; Exfoliácia kože (G3/4: 0,6%)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,6%)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Letargia (G3/4: 3,4%); Horúčka (G3/4: 0,6%); Retencia tekutín; Opuch		
Laboratorne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hmotnosť	

- Indukčná chemoterapia, po ktorej nasleduje chemorádioterapia (TAX 324)

MedDRA triedy orgánových systémov	Veľmi časté nežiaduce udalosti	Časté nežiaduce udalosti	Menej časté nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Infekcia (G3/4: 3,6%)	Neutropenická infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných		Rakovinová bolesť (G3/4: 1,2%)	

novotvarov (cysty a polypy)			
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia (G3/4: 83,5%); Anémia (G3/4: 12,4%); Trombocytopenia (G3/4: 4,0%); Febrilná neutropénia		
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Periférna senzorická neuropatia (G3/4: 1,2%)	Závraty (G3/4: 2,0%); Periférna motorická neuropatia (G3/4: 0,4%)	
Poruchy oka		Zvýšená lakrimácia	Konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Zhoršený sluch (G3/4: 1,2%)		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Arytmia (G3/4: 2,0%)	Myokardiálna ischémia
Poruchy ciev			Poruchy žíl
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea (G3/4: 13,9%); Stomatitída (G3/4: 20,7%); Vracanie (G3/4: 8,4%); Hnačka (G3/4: 6,8%); Ezofagitída/dysfágia/odynofágia (G3/4: 12,0%); Obstipácia (G3/4: 0,4%)	Dyspepsia (G3/4: 0,8%); Gastrointestinálna bolesť (G3/4: 1,2%); Gastrointestinálne krvácanie (G3/4: 0,4%)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia (G3/4: 4,0%); Svrbiaca vyrážka	Suchá koža; Deskvamácia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Myalgia (G3/4: 0,4%)	
Celkové poruchy a reakcie v miestepodania	Letargia (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Retencia tekutín (G3/4: 1,2%); Opuch (G3/4: 1,2%)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles hmotnosti		Nárast hmotnosti

Post-marketingový výskyt

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

V súvislosti s použitím docetaxelu v kombinácii s inými chemoterapeutikami a/alebo rádioterapiou sa zriedkavo zaznamenali prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zaznamenala sa supresia kostnej drene a ďalšie hematologické nežiaduce účinky. Zaznamenala sa diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), často spojená so sepsou alebo zlyhaním viacerých orgánov.

Poruchy imunitného systému

Zaznamenali sa niektoré prípady anafylaktického šoku, niekedy s fatálnymi následkami.

Poruchy nervového systému

V súvislosti s podaním docetaxelu sa vyskytli zriedkavé prípady konvulzie alebo prechodnej straty vedomia. Niekedy nastali tieto reakcie počas infúzie.

Poruchy oka

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady prechodných porúch zraku (záblesky, blikajúce svetlá, skotómy), ktoré sa typicky prejavili počas infúzie lieku a v spojení s hypersenzitívnymi reakciami. Boli reverzibilné a vymizli po ukončení infúzie. Zriedkavo sa zaznamenali prípady lakrimácie s konjunktivitídou alebo bez nej, ako aj prípady obštrukcie slzného kanálu ústiace do excesívneho slzenia. U pacientov liečených docetaxelom boli hlásené prípady cystoidného makulárneho edému (CME).

Poruchy ucha a labyrintu

Zaznamenali sa zriedkavé prípady ototoxicity, poruchy sluchu a/alebo strata sluchu.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavo sa zaznamenali prípady infarktu myokardu.

Poruchy ciev

Zriedkavo sa zaznamenali venózne tromboembolické príhody.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa zaznamenal syndróm akútnych dýchacích ťažkostí a prípady intersticiálnej pneumónie/pneumonitídy, intersticiálnej choroby pľúc, pulmonálna fibróza a respiračného zlyhania, niekedy fatálne. U pacientov súbežne liečených rádioterapiou sa zaznamenali zriedkavé prípady radiačnej pneumonitídy.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia následkom zažívacích nežiaducich účinkov, gastrointestinálna perforácia, ischemická kolitída, kolitída a neutropénická enterokolitída. Zriedkavo sa zaznamenal ileus a intestinálna obštrukcia.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady hepatitídy, niekedy fatálne, predovšetkým u pacientov s preexistujúcimi poruchami pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V súvislosti s docetaxelom sa veľmi zriedkavo zaznamenal kožný lupus erythematosus a bulózne exantémy ako napríklad multiformný erytém, Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza. V niektorých prípadoch k výskytu týchto účinkov môžu prispieť iné sprievodné faktory. V súvislosti s docetaxelom sa zaznamenali zmeny podobné sklerodermii, zvyčajne predchádzané periférnym lymfedémom. Boli hlásené prípady pretrvávajúcej alopecie.

Poruchy obličiek a močových ciest

Bola hlásená renálna insuficiencia a zlyhanie obličiek. Približne u 20% týchto prípadov sa nevyskytovali rizikové faktory pre akútne zlyhanie obličiek ako súčasná liečba nefrotoxickými liekmi a gastrointestinálne poruchy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavo sa zaznamenal recall fenomén po liečbe žiarením.

Retencia tekutín nebola sprevádzaná akútnymi epizódami oligúrie alebo hypotenzie. Zriedkavo sa zaznamenala dehydratácia a pľúcny edém.

Poruchy metabolizmu a výživy

Boli hlásené prípady hyponatriémie, väčšinou spojené s dehydratáciou, vracaním a pneumóniou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Uvádza sa málo prípadov predávkovania. V súvislosti s predávkovaním docetaxelom nie je známe antidotum. Pri predávkovaní sa musí pacient hospitalizovať na špecializovanom oddelení a starostlivo monitorovať vitálne funkcie. V prípadoch predávkovania možno očakávať exacerbáciu nežiaducich účinkov. Hlavné komplikácie pri predávkovaní sú supresia kostnej drene, periférna neurotoxická a mukozitída. Pacient sa musí liečiť G-CSF čo najrýchlejšie po zistení predávkovania. Ďalšia liečba, ak je potrebná, je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Taxány, ATC kód: L01CD 02

Spôsob účinku

Docetaxel je antineoplastická látka podporujúca zabudovanie tubulínu do stabilných mikrotubulov a brániaca ich depolymerizácii, čo vedie k výraznému poklesu voľného tubulínu. Väzba docetaxelu na mikrotubuly nemení počet protofilamentov.

Pri docetaxele sa ukázalo, že *in vitro* narušuje v bunkách mikrotubulárnu sieť, nevyhnutnú pre vitálne mitotické a medzifázové bunkové funkcie.

Farmakodynamické účinky

V klonovacích testoch sa zistilo, že docetaxel je *in vitro* cytotoxický voči rôznym myšacím a ľudským nádorovým bunkovým líniam a voči čerstvo excidovaným ľudským nádorovým bunkám. Docetaxel dosahuje vysoké vnútrobunkové koncentrácie s dlhým bunkovým rezidenčným časom. Navyše sa zistilo, že docetaxel pôsobí na niektoré (ale nie všetky) bunkové línie produkujúce nadmerné množstvo glykoproteínu kódovaného génom multiliekovej rezistencie. *In vivo* je docetaxel nezávislý od dávkovacej schémy a má široké spektrum experimentálnej protinádorovej aktivity voči pokročilým myšacím a ľudským nádorovým transplantátom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka

V skupine pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, z toho 326 pacientov bolo po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami a 392 pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi, sa uskutočnili dve randomizované komparatívne štúdie fázy III s docetaxelom v odporúčanom režime dávok 100 mg/m² každé 3 týždne.

U pacientov po zlyhaní liečby alkylujúcimi látkami sa porovnával docetaxel s doxorubicínom (75 mg/m² každé 3 týždne). Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu docetaxelom vzrástol (52% oproti 37%, p=0,01) a skrátila sa doba odpovede (12 týždňov oproti 23 týždňov, p=0,007), bez vplyvu zostala priemerná doba prežitia (docetaxel 15 mesiacov oproti doxorubicín 14 mesiacov, p=0,38) a čas do progresie (docetaxel 27 týždňov oproti doxorubicín 23 týždňov, p=0,54). Traja pacienti liečení docetaxelom (2%) ukončili liečbu pre retenciu tekutín, zatiaľ čo 15 pacientov liečených

doxorubicínom (9%) ukončilo liečbu pre kardiotoxicitu (u troch prípadov nastalo fatálne kongestívne srdcové zlyhanie).

U pacientov po zlyhaní liečby antracyklínmi sa porovnával docetaxel s kombináciou mitomycínu C a vinblastínu (12 mg/m² každých 6 týždňov a 6 mg/m² každé 3 týždne). U docetaxelu vzrástol pomer odpovedí (33% oproti 12%, p<0,0001), čas do progresie sa predĺžil (19 týždňov oproti 11 týždňov p=0,0004) a predĺžila sa priemerná doba prežitia (11 mesiacov oproti 9 mesiacov, p=0,01).

Počas týchto štúdií fázy III bol bezpečnostný profil docetaxelu zhodný s bezpečnostným profilom, aký sa pozoroval v štúdiách fázy II (pozri časť 4.8).

V otvorenej, multicentrickej, randomizovanej štúdii fázy III sa porovnával docetaxel v monoterapii a paklitaxel v liečbe pokročilého karcinómu prsníka u pacientov, ktorých predchádzajúca liečba obsahovala antracyklíny. Celkovo bolo randomizovaných 449 pacientov, ktorí dostávali buď docetaxel v monoterapii v dávke 100 mg/m² ako 1-hodinovú infúziu alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² ako 3-hodinovú infúziu. Oba režimy sa podávali každé 3 týždne.

Bez ovplyvnenia primárneho koncového ukazovateľa a celkového podielu pacientov s odpoveďou na liečbu (32% oproti 25%, p=0,10), docetaxel predlžoval medián času do progresie ochorenia (24,6 týždňov oproti 15,6 týždňov; p<0,01) a medián prežívania (15,3 mesiacov oproti 12,7 mesiacov; p=0,03).

Viac nežiaducich účinkov stupňa 3/4 sa pozorovalo pri docetaxeli v monoterapii (55,4%) v porovnaní s paklitaxelom (23,0%).

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Pacienti po predchádzajúcej liečbe chemoterapiou s alebo bez rádioterapie

V štúdii fázy III bol u predliečených pacientov čas do progresie (12,3 týždňov oproti 7 týždňov) a priemerná doba prežitia signifikantne vyššia pri liečbe docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s Best Supportive Care. Podiel 1-ročného prežitia bol taktiež signifikantne vyšší pri liečbe docetaxelom (40%) v porovnaní s BSC (16%). U pacientov liečených docetaxelom v dávke 75 mg/m² v porovnaní s BSC sa použilo menej morfinových analgetík (p<0,01), nemorfinových analgetík (p<0,01), iných liečebných postupov v súvislosti s ochorením (p=0,06) a rádioterapie (p<0,01).

Celkový podiel odpovedí u hodnotiteľných pacientov bol 6,8% a priemerná doba odpovede bola 26,1 týždňov.

Docetaxel v kombinácii s derivátmi platiny u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie

Do štúdie fázy III bolo zaradených 1218 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v neoperovateľom stupni IIIb alebo IV, s KPS 70% a viac, bez predchádzajúcej chemoterapie, ktorí boli randomizovaní na liečbu docetaxelom (T) v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii s bezprostredne podanou cisplatinou (Cis) v dávke 75 mg/m² počas 30-60 minút každé 3 týždne (TCis), na liečbu docetaxelom v dávke 75 mg/m² v jednod hodinovej infúzii v kombinácii s karboplatinou (AUC 6 mg/ml za minútu) počas 30-60 minút každé 3 týždne, alebo na liečbu vinorelbínom (V) v dávke 25 mg/m² počas 6-10 minút v 1., 8., 15. a 22. deň s bezprostredne podanou cisplatinou v dávke 100 mg/m² v 1. deň cyklov opakujúcich sa každé 4 týždne (VCis).

Nasledujúca tabuľka uvádza údaje o prežívaní, priemerný čas do progresie, podiel odpovedí pre dva režimy štúdie.

	TCis n=408	VCis n=404	Štatistická analýza
Celkové prežívanie (Primárny koncový ukazovateľ): Medián prežívania (mesiace)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122

1-ročné prežívanie(%)	46	41	[97,2% IS: 0,937; 1,342]* Rozdiel v liečbe: 5,4% [95% IS: -1,1; 12,0]
2-ročné prežívanie (%)	21	14	Rozdiel v liečbe: 6,2% [95% IS: 0,2; 12,3]
Medián času do progresie ochorenia (týždne):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% IS: 0,876; 1,216]
Celkový podiel odpovedí (%):	31,6	24,5	Rozdiel v liečbe: 7,1% [95% IS: 0,7; 13,5]

*: Korigované pre viacnásobné porovnávania a prispôbené na stratifikáciu faktorov (stupeň ochorenia a oblasť liečby), vychádza sa z údajov u hodnotiteľných pacientov.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú zmeny v bolesti, celkovom hodnotení kvality života stupnicou EuroQoL-5D, stupnicou symptómov karcinómu pľúc, zmeny v celkovom stave podľa Karnofského. Výsledky týchto koncových ukazovateľov podporujú výsledky primárnych koncových ukazovateľov.

Ukázalo sa, že kombináciou docetaxel/karboplatina sa nedosahuje ekvivalentná, ale ani menšia účinnosť v porovnaní s kombináciou VCis.

Karcinóm prostaty

V randomizovanej multicentrickej klinickej štúdii fázy III sa vyhodnocovala bezpečnosť a účinnosť docetaxelu v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty neodpovedajúcim na hormonálnu liečbu. Celkový počet 1006 pacientov s KPS ≥ 60 bolo zaradených do nasledujúcich liečebných skupín:

- Docetaxel 75 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.
- Docetaxel 30 mg/m² podávaný týždenne počas prvých 5 týždňov po 5 cyklov v 6 týždňovom cykle.
- Mitoxantrón 12 mg/m² každé 3 týždne po 10 cyklov.

Všetky 3 režimy sa podávali v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom 5 mg dvakrát denne, nepretržite.

U pacientov, ktorí dostávali docetaxel každé tri týždne sa preukázalo výrazne dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí boli liečení mitoxantrónom. Predĺženie prežívania pozorované v ramene s docetaxelom nebolo štatisticky významné v porovnaní s mitoxantrónom v kontrolnom ramene. Výsledky z hľadiska účinnosti liečby pre rameno docetaxelu oproti kontrolnému ramenu sú zosumarizované v nasledujúcej tabuľke:

Koncový ukazovateľ	Docetaxel každé 3 týždne	Docetaxel každý týždeň	Mitoxantrón každé 3 týždne
Počet pacientov	335	334	337
Medián prežívania (mesiace)	18,9	17,4	16,5
95% IS	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% IS	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-hodnota†*	0,0094	0,3624	--
Počet pacientov	291	282	300
PSA** pomer odpovedí (%)	45,4	47,9	31,7
95% IS	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-hodnota*	0,0005	<0,0001	--
Počet pacientov	153	154	157
Pomer odpovedí bolesti (%)	34,6	31,2	21,7

95% IS	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>p-hodnota*</i>	0,0107	0,0798	--
Počet pacientov	141	134	137
Pomer odpovedí nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95% IS	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p-hodnota*</i>	0,1112	0,5853	--

†Stratifikovaný log rank test

*Prah štatistickej významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický špecifický antigén

Na základe skutočnosti, že pri docetaxeli podávanom každý týždeň sa ukázal o niečo lepší bezpečnostný profil, ako pri docetaxeli podávanom každé 3 týždne, je možné, že niektorí pacienti môžu profitovať z liečby docetaxelom podávanom každý týždeň.

Čo sa týka celkovej kvality života (Global Quality of Life), nepozorovali sa žiadne štatistické rozdiely medzi liečebnými skupinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Farmakokinetika docetaxelu sa stanovila v štúdiách fázy I u pacientov s tumormi po aplikácii dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu nezávisí od dávky a zodpovedá trojkomorovému farmakokinetickému modelu s polčasmi fázy alfa s hodnotou 4 minúty, beta 36 minút a gama 11,1 hodín. Dlhá tretia fáza je čiastočne daná relatívne pomalým výstupom docetaxelu z periférneho kompartmentu.

Distribúcia

Po podaní dávky 100 mg/m² v jedn hodinovej infúzii bola dosiahnutá stredná hodnota vrcholu hladiny v plazme 3,7 µg/ml spolu so zodpovedajúcim AUC 4,6 h.µg/ml. Stredná hodnota pre celotelový klírens bola 21 l/h/m² a distribučný objem v ustálenom stave 113 l. Rozptyl medzi jedincami v celotelovom klírense bol zhruba 50%. Viac ako 95% docetaxelu sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

U troch pacientov s karcinómom sa uskutočnili štúdie s docetaxelom s označeným uhlíkom ¹⁴C. Docetaxel sa vylúčil v priebehu 7 dní močom a stolicou po oxidačnej metabolizácii terciárnej butylesterovej skupiny, sprostredkovanej cytochrómom P450. Vylučovanie močom predstavovalo zhruba 6%, stolicou 75% podanej rádioaktivity. Okolo 80% rádioaktivity vylučovanej stolicou sa vylúči v priebehu prvých 48 hodín ako hlavný neaktívny metabolit a tri menej významné neaktívne metabolity. Veľmi malé množstvo sa vylúči vo forme nezmeneného lieku.

Špeciálne skupiny pacientov

Vek a pohlavie

Populačná farmakokinetická analýza docetaxelu sa uskutočnila u 577 pacientov.

Modelové farmakokinetické parametre sa veľmi blížili parametrom stanoveným na základe štúdií fázy I. Farmakokinetika docetaxelu sa nemenila s vekom alebo pohlavím pacienta.

Porucha pečene

U malého počtu pacientov (n=23) s biochemickými hodnotami, svedčiacimi o ľahkom alebo stredne ťažkom poškodení pečeneových funkcií (ALT, AST ≥1,5-násobok ULN spolu s alkalickou fosfatázou ≥2,5-krát ULN) sa znížil celkový klírens priemerne o 27% (pozri časť 4.2).

Retencia tekutín

Klírens docetaxelu sa nezmenil u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou retenciou tekutín. Údaje týkajúce sa pacientov so závažnou retenciou tekutín nie sú k dispozícii.

Kombinovaná liečba

Doxorubicín

V kombinovanej liečbe docetaxel neovplyvnil klírens doxorubicínu a plazmatické hladiny doxorubicinolu (metabolit doxorubicínu). Súbežné podávanie docetaxelu, doxorubicínu a cyklofosfamidu neovplyvňuje ich farmakokinetiku.

Kapecitabín

Štúdia fázy I, v ktorej sa sledoval vplyv kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu a naopak, neprekázala žiadny účinok kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu ($C_{\max}$ a AUC) a žiadny účinok docetaxelu na farmakokinetiku relevantného metabolitu kapecitabínu 5'-DFUR.

Cisplatina

Klírens docetaxelu v kombinovanej liečbe s cisplatinou sa podobá klírensu po monoterapii. Farmakokinetický profil cisplatiny podanej krátko po infúzii docetaxelu sa podobá profilu pozorovanému po podaní samotnej cisplatiny.

Cisplatina a 5-fluóruracil

Kombinované podávanie docetaxelu, cisplatiny a 5-fluóruracilu u 12 pacientov so solídnym tumorom nemalo vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liekov.

Prednizón a dexametazón

U 42 pacientov sa skúmal účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu podávaného so štandardnou premedikáciou dexametazónom.

Prednizón

Nepozoroval sa žiadny účinok prednizónu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál docetaxelu sa neštudoval.

Ukázalo sa, že docetaxel je mutagénny v mikronukleárnom teste *in vitro* a teste chromozómových aberácií na bunkách CHO-K1 a v mikronukleárnom teste *in vivo* na myšiach. Docetaxel však neindukoval mutagenitu v Amesovom teste alebo v skúške génovej mutácie CHO/HGPRT. Tieto výsledky sú v súlade s farmakologickou aktivitou docetaxelu.

Nežiaduce účinky na testes zistené v štúdiách toxicity u hlodavcov naznačujú, že docetaxel môže zhoršiť mužskú plodnosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Koncentrát

polysorbát 80
etanol, bezvodý

Rozpúšťadlo

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

- 18 mesiacov.
- Roztok premixu: chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 8 hodín pri skladovaní pri teplote medzi 2°C a 8°C alebo pri izbovej teplote (pod 25°C). Z mikrobiologického hľadiska by sa mal produkt použiť ihneď po príprave. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky skladovania zodpovedá používateľ a nesmie byť dlhší ako 24 hodín pri 2°C až 8°C, ak je roztok umiestnený pri kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.
- Infúzny roztok: chemická a fyzikálna stabilita zostáva zachovaná 4 hodiny pri skladovaní pri izbovej teplote (pod 25°C). Z mikrobiologického hľadiska by sa mal produkt použiť ihneď po príprave. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky skladovania zodpovedá používateľ a nesmie byť dlhší ako 24 hodín pri 2°C až 8°C, ak je roztok umiestnený pri kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Nemrazte.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku koncentráту a
- jednu injekčnú liekovku rozpúšťadla

Docetaxel Teva Pharma 80 mg injekčná liekovka

15 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou a vyklápacím viečkom.

Táto injekčná liekovka obsahuje 2,88 ml roztoku docetaxelu v koncentrácii 27,73 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 94,4 mg/3,40 ml). Tento plniaci objem sa stanovil počas vývoja docetaxelu tak, aby kompenzoval stratu tekutiny v priebehu prípravy premixu v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a "mŕtveho objemu". Toto nadstavenie zabezpečuje, že po zriedení celkovým obsahom priloženého rozpúšťadla existuje minimálny extrahovateľný objem premixu 8 ml, obsahujúci docetaxel v koncentrácii 10 mg/ml, čo zodpovedá uvedenému množstvu 80 mg na injekčnú liekovku.

Rozpúšťadlo pre Docetaxel Teva Pharma 80 mg injekčná liekovka

15 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s bromobutylovou gumenou zátkou a vyklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s rozpúšťadlom obsahuje 5,12 ml vody na injekciu (plniaci objem: 6,29 ml).

Pridanie celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrátom na infúzny roztok zaručuje konečnú koncentráciu 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Docetaxel Teva Pharma je antineoplastická látka a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach sa musí zachovávať pri manipulácii a príprave roztokov docetaxel opatrnosť. Odporúča sa používanie rukavíc.

Ak sa koncentrát Docetaxel Teva Pharma, roztok premixu alebo infúzny roztok dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa koncentrát docetaxel, roztok premixu, alebo infúzny roztok dostane do kontaktu so sliznicou, okamžite ju dôkladne opláchnite vodou.

Príprava pre intravenózne podanie

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

Ak sa injekčné liekovky uchovávajú v chladničke, nechajte požadované množstvo balení Docetaxel Teva Pharma 5 minút pri izbovej teplote (do 25°C).

Pomocou injekčnej striekačky s upevnenou ihlou asepticky natiahnite celý obsah rozpúšťadla pre Docetaxel Teva Pharma tak, že injekčnú liekovku mierne nakloníte.

Vstreknite celý obsah injekčnej striekačky do príslušnej injekčnej liekovky Docetaxel Teva Pharma.

Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.

Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť po dobu 5 minút pri izbovej teplote (do 25°C). Skontrolujte, či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach vzhľadom na prítomnosť polysorbátu 80 v zmesi).

Roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu a má sa použiť ihneď po príprave. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín pri uchovávaní buď pri teplote od 2°C do 8°C alebo pri izbovej teplote (do 25°C).

b) Príprava infúzneho roztoku

Na dosiahnutie požadovanej dávky docetaxelu pre pacienta je obvykle potrebná viac ako 1 injekčná liekovka s premixom. Podľa požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite z potrebného počtu injekčných liekoviek s premixom kalibrovanou injekčnou striekačkou s upevnenou ihlou zodpovedajúci objem premixu s koncentráciou 10 mg/ml docetaxelu. Napríklad dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

Požadovaný objem premixu vstreknite do 250-mililitrového infúzneho vaku, ktorý nie je z PVC alebo do fľaše obsahujúcej buď 5%-ný roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Ak je dávka vyššia než 200 mg docetaxelu, použite väčší objem infúzneho nosiča tak, aby sa neprekročila koncentrácia docetaxelu 0,74 mg/ml.

Ručne premiešajte infúzny vak alebo fľašku kývavým pohybom.

Pripravený infúzny roztok Docetaxel Teva Pharma sa má asepticky podať do 4 hodín vo forme jednodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25°C) a normálnych svetelných podmienkach.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch sa Docetaxel Teva Pharma vo forme premixu i infúzneho roztoku musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/662/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

21.01.2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, Postbus 552
2003 RN Haarlem
Holandsko

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Neaplikovateľné.

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA- 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
docetaxel

2. LIEČIVO

Každá jednodávková injekčná liekovka Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého). Každý ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Injekčná liekovka docetaxel koncentrátu:
polysorbát 80, bezvodý etanol

Injekčná liekovka rozpúšťadla:
voda na injekciu

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát a rozpúšťadlo pre infúzny roztok.

Každá škatuľka obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku 0,72 ml koncentrátu (20 mg docetaxelu)
- jednu injekčnú liekovku 1,28 ml rozpúšťadla (voda na injekciu)

5. SPÔSOB A ČESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

POZOR: Na riedenie koncentrátu sa má vyprázdniť celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.

Prípravený roztok musí byť pred podaním ďalej nariadený v infúznom roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

UCHOVÁVAJTE MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka. Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25°C.
Nemrazte.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Injekčné liekovky na jedno použitie.
Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/662/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA -KONCENTRÁT 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát na infúzny roztok
docetaxel

2. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,72 ml (náplň: 0,88 ml)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA-ROZPÚŠŤADLO PRE 20 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo pre Docetaxel Teva Pharma 20 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

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

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA-80 mg

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok
docetaxel

2. LIEČIVO

Každá jednodávková injekčná liekovka Docetaxel Teva Pharma koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého). Každý ml koncentráту obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Injekčná liekovka docetaxel koncentráту :
polysorbát 80, bezvodý etanol

Injekčná liekovka rozpúšťadla:
voda na injekciu

Pre ďalšie informácie si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát a rozpúšťadlo pre infúzny roztok.

Každá krabička obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku (2,88 ml) koncentráту (80 mg docetaxelu)
- jednu injekčnú liekovku (5,12 ml) rozpúšťadla (voda na injekciu)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

POZOR: Na riedenie koncentráту sa má použiť celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.

Pripravený roztok musí byť pred podaním ďalej nariadený v infúznom roztoku.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

UCHOVÁVAJTE MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxická látka. Podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25°C.
Nemrazte.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Injekčné liekovky na jedno použitie.
Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
The Netherlands

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/662/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA –KONCENTRÁT 80 mg

1. NÁZOV LIEKU

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát na infúzny roztok
docetaxel

2. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,88 ml (náplň: 3,40 ml)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA-ROZPÚŠŤADLO PRE 80 mg

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Rozpúšťadlo pre Docetaxel Teva Pharma 80 mg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok docetaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pre používateľa predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Docetaxel Teva Pharma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Teva Pharma
3. Ako používať Docetaxel Teva Pharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docetaxel Teva Pharma
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Docetaxel Teva Pharma a na čo sa používa

Názov lieku je Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel je látka získaná z ihličia tisu. Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Lekár predpisuje Docetaxel Teva Pharma na liečbu pokročilého karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc) a karcinómu prostaty:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka, Docetaxel Teva Pharma možno podávať samostatne.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno Docetaxel Teva Pharma podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa Docetaxel Teva Pharma podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým ako použijete Docetaxel Teva Pharma

Nepoužívajte Docetaxel Teva Pharma

- keď ste alergický (precitlivý) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docetaxel Teva Pharma.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s Docetaxel Teva Pharma Vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatočne veľký počet krviniek a dostatočnú funkciu pečene na to, aby ste mohli dostávať Docetaxel Teva Pharma. V prípade porúch bielych krviniek môžete dostať horúčku alebo infekcie, ktoré s takýmito poruchami súvisia.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnemu lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú Vás, aby ste jeden deň pred podaním Docetaxel Teva Pharma absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón jeden a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní Docetaxel Teva Pharma. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii Docetaxel Teva Pharma, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh alebo prírastok hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať iné lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Iné lieky a Docetaxel Teva Pharma

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že Docetaxel Teva Pharma alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom. Docetaxel Teva Pharma sa **NESMIE** podávať, ak ste tehotná, pokiaľ Vám to jednoznačne nepredpíše Váš lekár.

Počas liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť a musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože Docetaxel Teva Pharma môže byť škodlivý pre nenarodené dieťa. Ak v priebehu liečby otehotníte, musíte o tom okamžite informovať svojho lekára.

Počas liečby s Docetaxel Teva Pharma nesmiete dojčiť.

Mužom liečeným Docetaxel Teva Pharma sa odporúča, aby nepočali dieťa počas liečby a až do 6 mesiacov po jej ukončení; odporúča sa vyhladať odbornú radu ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma Vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od Vašej hmotnosti a celkového stavu. Váš lekár Vám vypočíta plochu povrchu tela v metroch štvorcových (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

Docetaxel Teva Pharma Vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilové použitie). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, Vášho celkového stavu a odpovede na Docetaxel Teva Pharma Vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolesť v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit pichania špendlíkmi a ihlami, horúčku a dajte mu výsledky Vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár Vás bude o nich informovať a vysvetlí Vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Frekvencie možných vedľajších účinkov vymenované nižšie sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (vyskytujúce sa u viac ako 1 z 10 používateľov), časté (vyskytujúce sa u 1 až 10 zo 100 používateľov); menej časté (vyskytujúce sa u 1 až 10 z 1 000 používateľov); zriedkavé (vyskytujúce sa u 1 až 10 z 10 000 používateľov); veľmi zriedkavé (vyskytujúce sa u menej ako 1 z 10 000 používateľov); neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pri podávaní samotného Docetaxel Teva Pharma sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, alopecia, nevoľnosť, vracanie, bolesť v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť nežiaducich účinkov pri Docetaxel Teva Pharma sa môže zvýšiť, keď sa Docetaxel Teva Pharma podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (postihujú viac **ako 1 z 10 osôb**):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Nemocničný personál bude počas liečby Váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

V období medzi infúziami Docetaxel Teva Pharma sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých frekvencia sa môže líšiť v závislosti od kombinácie liekov, ktorú dostávate.

Veľmi časté (postihujú viac **ako 1 z 10 osôb**):

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek
- horúčka: ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite to musíte oznámiť Vášmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa

- bolesť v ústach
- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechtov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- opuch rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehltaní
- krvácanie
- vzostup pečenevých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy).

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žíl) alebo opuch
- zápal hrubého čreva, tenkého čreva; perforácia čreva (prederavenie)
- krvné zrazeniny.

Frekvencia neznáma:

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou).
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Docetaxel Teva Pharma

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a injekčných liekovkách.

Uchováajte pri teplote do 25°C.
Nemrazte.

Uchovávajújte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok premixu sa má použiť okamžite po jeho príprave. Jeho chemická a fyzikálna stabilita sa však preukázala počas 8 hodín pri teplote od 2°C do 8°C alebo pri izbovej teplote (do 25°C).

Infúzny roztok sa má použiť v priebehu 4 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje injekčná liekovka koncentrátu Docetaxel Teva Pharma:

- Liečivo je docetaxel. Každá injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu. Každý ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.
- Ďalšou zložkou je polysorbát 80 a 25,1% (m/m) bezvodého etanolu.

Čo obsahuje injekčná liekovka rozpúšťadla:

Voda na injekciu.

Ako vyzerá Docetaxel Teva Pharma a obsah balenia:

Docetaxel Teva Pharma koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózny, žltý až hnedožltý roztok.

Každá škatuľka obsahuje:

- jednu 6 ml injekčnú liekovku z číreho skla s vyklápačným viečkom, ktorá obsahuje 0,72 ml koncentrátu a
- jednu 6 ml injekčnú liekovku z číreho skla s vyklápačným viečkom, ktorá obsahuje 1,28 ml rozpúšťadla

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 327 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Sími: +358 20 180 5900

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg KONCENTRÁTU A ROZPÚŠŤADLA NA INFÚZNY ROZTOK

Je dôležité, aby ste si pred prípravou roztoku premixu Docetaxel Teva Pharma ako aj pred prípravou infúzneho roztoku Docetaxel Teva Pharma pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

1. ZLOŽENIE

Docetaxel Teva Pharma 20 mg koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až žltohnedý roztok obsahujúci 27,73 mg/ml docetaxelu (bezvodého) v polysorbáte 80. Rozpúšťadlom pre Docetaxel Teva Pharma je voda na injekciu.

2. BALENIE LIEKU

Docetaxel Teva Pharma sa dodáva v jednodávkových injekčných liekovkách.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku Docetaxel Teva Pharma (20 mg) a jednu injekčnú liekovku zodpovedajúceho rozpúšťadla pre Docetaxel Teva Pharma v balení.

Injekčné liekovky Docetaxel Teva Pharma sa majú uchovávať pri teplote do 25°C a chrániť pred svetlom.

Docetaxel Teva Pharma sa nemá používať po dátume expirácie uvedenom na škatuľke a injekčných liekovkách.

2.1 Injekčná liekovka Docetaxel 20 mg:

- Injekčná liekovka Docetaxel 20 mg je 6 ml injekčná liekovka z číreho skla s gumenou bromobutylovou zátkou a vyklápacím viečkom.
- Injekčná liekovka Docetaxel 20 mg obsahuje roztok docetaxelu v polysorbáte 80 v koncentrácii 27,73 mg/ml.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg/0,72 ml roztoku docetaxelu s koncentráciou 27,73 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 24,4 mg/0,88 ml). Tento plniaci objem sa stanovil počas vývoja docetaxelu tak, aby sa kompenzovali straty tekutiny počas prípravy premixu (pozri časť 4) v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a „mŕtveho objemu“. Toto nadstavenie zabezpečuje, že po pridaní celého obsahu priloženého rozpúšťadla pre docetaxel získame minimálne 2 ml extrahovateľného objemu premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu, čo zodpovedá udávanému množstvu 20 mg na injekčnú liekovku.

2.2 Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre Docetaxel 20 mg:

- Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre Docetaxel 20 mg je 6 ml injekčná liekovka z číreho skla s gumenou bromobutylovou zátkou a vyklápacím viečkom.
- Rozpúšťadlo pre Docetaxel je voda na injekciu.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 1,28 ml vody na injekciu (plniaci objem: 1,71 ml). Tento objem bol stanovený ako základný plniaci objem pre injekčné liekovky Docetaxel Teva Pharma 20 mg. Pridaním celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky Docetaxel Teva Pharma 20 mg sa zabezpečí potrebná koncentrácia 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

3. ODPORÚČANIA NA BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

Docetaxel Teva Pharma je antineoplastická látka a podobne ako pri iných potenciálne toxických liekoch sa musí pri každej manipulácii a pri príprave roztokov Docetaxel Teva Pharma pracovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice.

Ak by došlo ku kontaktu koncentrátu Docetaxel Teva Pharma, premixu alebo infúzneho roztoku s pokožkou, pokožka sa má ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak koncentrát Docetaxel Teva Pharma, premix alebo infúzny roztok príde do kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú okamžite a dôkladne omyť vodou.

4. PRÍPRAVA NA VNÚTROŽILOVÉ PODANIE

4.1 Príprava roztoku premixu Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxelu/ml)

- 4.1.1 Ak sa injekčné liekovky Docetaxel Teva Pharma uchovávajú v chladničke, vyberte požadované množstvo balení a 5 minút ich nechajte stáť pri izbovej teplote (do 25°C).
- 4.1.2 Pomocou injekčnej striekačky s ihlou asepticky natiahnite celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pre Docetaxel Teva Pharma z mierne naklonenej injekčnej liekovky.
- 4.1.3 Celý obsah injekčnej striekačky vstreknite do príslušnej injekčnej liekovky Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.4 Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.
- 4.1.5 Injekčnú liekovku s premixom nechajte stáť 5 minút pri izbovej teplote (do 25°C) a potom skontrolujte či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach v dôsledku prítomnosti polysorbátu 80 v lieku).

Roztok premixu obsahujúci 10 mg/ml docetaxelu sa má ihneď použiť na prípravu infúzneho roztoku. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín, ak sa uchováva buď pri teplote od 2°C do 8°C alebo pri izbovej teplote (do 25°C).

4.2 Príprava infúzneho roztoku

- 4.2.1 Na prípravu dávky pre jedného pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka premixu. Podľa požadovanej dávky pre daného pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite kalibrovanou injekčnou striekačkou s ihlou potrebný objem premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu injekčných liekoviek s premixom. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu bude potrebných 14 ml roztoku premixu.
- 4.2.2 Vstreknite potrebný objem premixu do 250 ml infúzneho vaku, ktorý nie je z PVC a obsahuje buď 5%-ný roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka vyššia ako 200 mg docetaxelu, musí sa použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby sa neprekročila koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- 4.2.3 Infúzny vak alebo fľašu s potom dôkladne ručne premiešajte kývavým pohybom.
- 4.2.4 Infúzny roztok Docetaxel Teva Pharma sa musí použiť v priebehu 4 hodín a musí sa asepticky podať vo forme 1 hodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25°C) a normálnom svetle.

4.2.5 Roztok premixu a infúzny roztok Docetaxel Teva Pharma sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať rovnako ako pri všetkých parenterálnych prípravkoch a roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

5. LIKVIDÁCIA ODPADU

Všetok materiál, ktorý sa použil na prípravu premixu ako aj infúzie, sa musí zlikvidovať podľa zásad likvidácie toxického odpadového materiálu. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok docetaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu pre používateľa predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Docetaxel Teva Pharma a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Docetaxel Teva Pharma
3. Ako používať Docetaxel Teva Pharma
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Docetaxel Teva Pharma
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo Docetaxel Teva Pharma a na čo sa používa

Názov lieku je Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel je látka získaná z ihličia tisu. Docetaxel patrí do skupiny protinádorových liečiv, nazývaných taxány.

Lekár predpisuje Docetaxel Teva Pharma na liečbu pokročilého karcinómu prsníka, špeciálnych foriem karcinómu pľúc (nemalobunkový karcinóm pľúc) a karcinómu prostaty:

- Na liečbu pokročilého karcinómu prsníka, Docetaxel Teva Pharma možno podávať samostatne.
- Na liečbu karcinómu pľúc možno Docetaxel Teva Pharma podávať buď samostatne alebo v kombinácii s cisplatinou.
- Na liečbu karcinómu prostaty sa Docetaxel Teva Pharma podáva v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým ako použijete Docetaxel Teva Pharma

Nepoužívajte Docetaxel Teva Pharma

- keď ste alergický (precitlivенý) na docetaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Docetaxel Teva Pharma.
- keď máte príliš nízky počet bielych krviniek.
- keď trpíte závažným ochorením pečene.

Upozornenia a opatrenia

Pred každou liečbou s Docetaxel Teva Pharma Vám urobia krvné testy, aby sa zistilo, či máte dostatočne veľký počet krviniek a dostatočnú funkciu pečene na to, aby ste mohli dostávať Docetaxel Teva Pharma. V prípade porúch bielych krviniek môžete dostať horúčku alebo infekcie, ktoré s takýmito poruchami súvisia.

Ak máte problémy so zrakom, povedzte to svojmu lekárovi, nemocničnemu lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. V prípade, že máte problémy so zrakom, najmä rozmazané videnie, okamžite vám budú musieť vyšetriť oči a zrak.

Ak sa u vás objavia akútne alebo zhoršujúce sa ťažkosti s pľúcami (horúčka, dýchavičnosť alebo kašeľ), ihneď to, prosím, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Váš lekár môže vašu liečbu okamžite ukončiť.

Požiadajú Vás, aby ste jeden deň pred podaním Docetaxel Teva Pharma absolvovali premedikáciu pozostávajúcu z perorálnych kortikosteroidov ako je dexametazón jeden a pokračovali v nej ešte jeden alebo dva dni po podaní Docetaxel Teva Pharma. Minimalizujú sa tým určité nežiaduce účinky, ktoré môžu nastať po infúzii Docetaxel Teva Pharma, najmä alergické reakcie a zadržiavanie tekutín (opuch rúk, chodidiel, nôh alebo prírastok hmotnosti).

Počas liečby môžete dostať iné lieky na udržiavanie počtu krviniek.

Iné lieky a Docetaxel Teva Pharma

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi. Je to preto, že Docetaxel Teva Pharma alebo iný liek nemusí účinkovať tak, ako sa očakávalo a je väčšia pravdepodobnosť výskytu vedľajšieho účinku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Predtým ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom. Docetaxel Teva Pharma sa **NESMIE** podávať, pokiaľ Vám to jednoznačne nepredpíše Váš lekár.

Počas liečby týmto liekom nesmiete otehotnieť a musíte používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože Docetaxel Teva Pharma môže byť škodlivý pre nenarodené dieťa. Ak v priebehu liečby otehotníte, musíte o tom okamžite informovať svojho lekára.

Počas liečby s Docetaxel Teva Pharma nesmiete dojsť.

Mužom liečeným Docetaxel Teva Pharma sa odporúča, aby nepočali dieťa počas liečby a až do 6 mesiacov po jej ukončení; odporúča sa vyhľadať odbornú radu ohľadom konzervácie spermií pred začatím liečby, pretože docetaxel môže ovplyvniť mužskú plodnosť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Docetaxel Teva Pharma

Docetaxel Teva Pharma Vám bude podávaný kvalifikovaným onkológom.

Obvyklá dávka

Dávka závisí od Vašej hmotnosti a celkového stavu. Váš lekár Vám vypočíta plochu povrchu tela v metroch štvorcových (m²) a určí dávku, ktorú máte dostať.

Spôsob a cesta podania

Docetaxel Teva Pharma Vám podajú vo forme infúzie do niektorej žily (vnútrožilové použitie). Infúzia trvá približne hodinu, počas ktorej zostanete v nemocnici.

Frekvencia podávania

Zvyčajná dávka je jedna infúzia raz za 3 týždne.

Podľa výsledkov krvných testov, Vášho celkového stavu a odpovede na Docetaxel Teva Pharma Vám ošetrojúci lekár môže zmeniť dávku a frekvenciu dávkovania. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak máte hnačku, bolesť v ústach, pocit zníženej citlivosti alebo pocit pichania špendlíkmi a ihlami, horúčku a dajte mu výsledky Vašich krvných testov. Táto informácia mu umožní rozhodnúť, či nie je potrebné znížiť dávku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo nemocničnemu lekárnikovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ošetrojúci lekár Vás bude o nich informovať a vysvetlí Vám potenciálne riziká a prospech liečby.

Frekvencie možných vedľajších účinkov vymenované nižšie sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (vyskytujúce sa u viac ako 1 z 10 používateľov), časté (vyskytujúce sa u 1 až 10 zo 100 používateľov); menej časté (vyskytujúce sa u 1 až 10 z 1 000 používateľov), zriedkavé (vyskytujúce sa u 1 až 10 z 10 000 používateľov); veľmi zriedkavé (vyskytujúce sa u menej ako 1 z 10 000 používateľov); neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pri podávaní samotného Docetaxel Teva Pharma sú: pokles počtu červených alebo bielych krviniek, alopecia, nevoľnosť, vracanie, bolesť v ústach, hnačka a únava.

Závažnosť nežiaducich účinkov pri Docetaxel Teva Pharma sa môže zvýšiť, keď sa Docetaxel Teva Pharma podáva v kombinácii s inými chemoterapeutikami.

Počas infúzie v nemocnici sa môžu objaviť tieto alergické reakcie (postihujú viac ako **1 z 10 osôb**):

- sčervenanie, kožné reakcie, svrbenie
- tlak na hrudníku, ťažkosti pri dýchaní
- horúčka alebo zimnica
- bolesť chrbta
- nízky krvný tlak.

Môžu sa vyskytnúť ešte závažnejšie reakcie.

Nemocničný personál bude počas liečby Váš stav pozorne sledovať. Ak pocítite niektorý z týchto účinkov, okamžite ich informujte.

V období medzi infúziami Docetaxel Teva Pharma sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých frekvencia sa môže líšiť v závislosti od kombinácie liekov, ktorú dostávate.

Veľmi časté (postihujú viac ako **1 z 10 osôb**):

- infekcie, pokles počtu červených krviniek (anémia) alebo bielych krviniek (sú dôležité v boji proti infekcii) a krvných doštičiek
- horúčka: ak pocítite zvýšenú teplotu, okamžite to musíte oznámiť Vášmu lekárovi
- alergické reakcie, ktoré sú uvedené vyššie
- strata chuti do jedla (anorexia)
- nespavosť
- pocit zníženej citlivosti alebo pichania, či bolesti kĺbov alebo svalov
- bolesť hlavy
- zmeny vo vnímaní chuti
- zápal oka alebo nadmerné slzenie oka
- opuch spôsobený nesprávnym odtokom lymfy
- ťažkosti pri dýchaní
- výtok z nosa, zápal hrdla a nosa, kašeľ
- krvácanie z nosa
- bolesť v ústach

- žalúdočné ťažkosti vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky, zápcha
- bolesť brucha
- tráviace ťažkosti
- strata vlasov (vo väčšine prípadov sa normálny rast vlasov opäť obnoví)
- sčervenanie a opuch dlaní na rukách a chodidlách na nohách, čo môže viesť k odlupovaniu kože (to sa môže objaviť na rukách, tvári alebo na tele)
- zmena farby nechťov a ich oddeľovanie
- bolesť svalov, bolesť chrbta alebo kostí
- zmena alebo vynechanie menštruácie
- opuch rúk, chodidiel, nôh
- únava alebo príznaky podobné chrípke
- nárast alebo úbytok hmotnosti.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- kandidóza úst
- dehydratácia
- závraty
- porucha sluchu
- pokles krvného tlaku, nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- zlyhanie srdca
- zápal pažeráka
- suchosť v ústach
- bolesť a ťažkosti pri prehĺtaní
- krvácanie
- vzostup pečeneých enzýmov (vyžaduje si pravidelné krvné testy).

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):

- mdloby
- v mieste vpichu kožné reakcie, flebitída (zápal žily) alebo opuch
- zápal hrubého čreva, tenkého čreva; perforácia čreva (prederavenie)
- krvné zrazeniny.

Frekvencia neznáma:

- intersticiálna choroba pľúc (zápal pľúc spôsobujúci kašeľ a ťažkosti s dýchaním. Zápal pľúc sa môže tiež vyvinúť, keď sa liečba docetaxelom používa súčasne s rádioterapiou)
- pneumónia (infekcia pľúc)
- pľúcna fibróza (zjazvenie a zhrubnutie pľúc s dýchavičnosťou).
- rozmazané videnie v dôsledku opuchu sietnice oka (cystoidný makulárny edém)
- pokles sodíka v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, nemocničného lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Docetaxel Teva Pharma

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčných liekovkách.

Uchovávať pri teplote do 25°C.
Nemrazte.

Uchovávajújte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Roztok premixu sa má použiť okamžite po jeho príprave. Jeho chemická a fyzikálna stabilita sa však preukázala počas 8 hodín pri teplote od 2°C do 8°C alebo pri izbovej teplote (do 25°C).

Infúzny roztok sa má použiť v priebehu 4 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje injekčná liekovka koncentráту Docetaxel Teva Pharma:

- Liečivo je docetaxel. Každá injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelu. Každý ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.
- Ďalšou zložkou je polysorbát 80 a 25,1% (m/m) bezvodého etanolu.

Čo obsahuje injekčná liekovka rozpúšťadla:

Voda na injekciu.

Ako vyzerá Docetaxel Teva Pharma a obsah balenia:

Docetaxel Teva Pharma koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až hnedožltý roztok.

Každá škatuľka obsahuje:

- jednu 15 ml injekčnú liekovku z číreho skla s vyklápatelným viečkom, ktorá obsahuje 2,88 ml koncentrátu a
- jednu 15 ml injekčnú liekovku z číreho skla s vyklápatelným viečkom, ktorá obsahuje 5,12 ml rozpúšťadla

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nasledujúce informácie sú určené iba pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg KONCENTRÁTU A ROZPÚŠŤADLA NA INFÚZNY ROZTOK

Je dôležité, aby ste si pred prípravou roztoku premixu Docetaxel Teva Pharma ako aj pred prípravou infúzneho roztoku Docetaxel Teva Pharma pozorne prečítali celý obsah tohto návodu.

1. ZLOŽENIE

Docetaxel Teva Pharma 80 mg koncentrát na infúzny roztok je číry, viskózný, žltý až žltohnedý roztok obsahujúci 27,73 mg/ml docetaxelu (bezvodého) v polysorbáte 80. Rozpúšťadlom pre Docetaxel Teva Pharma je voda na injekciu.

2. BALENIE LIEKU

Docetaxel Teva Pharma sa dodáva v jednodávkových injekčných liekovkách.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku Docetaxel Teva Pharma (80 mg) a jednu injekčnú liekovku zodpovedajúceho rozpúšťadla pre Docetaxel Teva Pharma v balení.

Injekčné liekovky Docetaxel Teva Pharma sa majú uchovávať pri teplote do 25°C a chrániť pred svetlom.

Docetaxel Teva Pharma sa nemá používať po dátume expirácie uvedenom na škatuľke a injekčných liekovkách.

2.1 Injekčná liekovka Docetaxel 80 mg:

- Injekčná liekovka Docetaxel 80 mg je 15 ml injekčná liekovka z číreho skla s gumenou bromobutylovou zátkou a vyklápacím viečkom.
- Injekčná liekovka Docetaxel 80 mg obsahuje roztok docetaxelu v polysorbáte 80 v koncentrácii 27,73 mg/ml.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 80 mg/2,88 ml roztoku docetaxelu s koncentráciou 27,73 mg/ml v polysorbáte 80 (plniaci objem: 94,4 mg/3,40 ml). Tento plniaci objem sa stanovil počas vývoja docetaxelu tak, aby sa kompenzovali straty tekutiny počas prípravy premixu (pozri časť 4) v dôsledku penenia, adhézie na steny injekčnej liekovky a „mŕtveho objemu“. Toto nadstavenie zabezpečuje, že po pridaní celého obsahu priloženého rozpúšťadla pre docetaxel získame minimálne 8 ml extrahovateľného objemu premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu, čo zodpovedá udávanému množstvu 80 mg na injekčnú liekovku.

2.2 Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre Docetaxel 80 mg:

- Injekčná liekovka s rozpúšťadlom pre Docetaxel 80 mg je 15 ml injekčná liekovka z číreho skla s gumenou bromobutylovou zátkou a vyklápacím viečkom.
- Rozpúšťadlo pre Docetaxel je voda na injekciu.
- Každá injekčná liekovka obsahuje 5,12 ml vody na injekciu (plniaci objem: 6,29 ml). Tento objem bol stanovený ako základný plniaci objem pre injekčné liekovky Docetaxel Teva Pharma 80 mg. Pridaním celého obsahu injekčnej liekovky s rozpúšťadlom k obsahu injekčnej liekovky s Docetaxel Teva Pharma 80 mg sa zabezpečí potrebná koncentrácia 10 mg/ml docetaxelu v premixe.

3. ODPORÚČANIA NA BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

Docetaxel Teva Pharma je antineoplastická látka a podobne ako pri iných potenciálne toxických liekoch sa musí pri každej manipulácii a pri príprave roztokov Docetaxel Teva Pharma pracovať opatrne. Odporúča sa používať rukavice.

Ak by došlo ku kontaktu koncentrátu Docetaxel Teva Pharma, premixu alebo infúzneho roztoku s pokožkou, pokožka sa má ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak koncentrát Docetaxel Teva Pharma, premix alebo infúzny roztok príde do kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú okamžite a dôkladne omyť vodou.

4. PRÍPRAVA NA VNÚTROŽILOVÉ PODANIE

4.1 Príprava roztoku premixu Docetaxel Teva Pharma (10 mg docetaxelu/ml)

- 4.1.1 Ak sa injekčné liekovky Docetaxel Teva Pharma uchovávajú v chladničke, vyberte požadované množstvo balení a 5 minút ich nechajte stať pri izbovej teplote (do 25°C).
- 4.1.2 Pomocou injekčnej striekačky s ihlou asepticky natiahnite celý obsah injekčnej liekovky s rozpúšťadlom pre Docetaxel Teva Pharma z mierne naklonenej injekčnej liekovky.
- 4.1.3 Celý obsah injekčnej striekačky vstreknite do príslušnej injekčnej liekovky Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.4 Vyberte injekčnú striekačku a ihlu a ručne premiešajte opakovaným prevracaním injekčnej liekovky najmenej 45 sekúnd. Netraste.
- 4.1.5 Injekčnú liekovku s premixom nechajte stať 5 minút pri izbovej teplote (do 25°C) a potom skontrolujte či je roztok homogénny a číry (spenenie je normálne aj po 5 minútach v dôsledku prítomnosti polysorbátu 80 v lieku).

Roztok premixu obsahujúci 10 mg/ml docetaxelu sa má ihneď použiť na prípravu infúzneho roztoku. Chemická a fyzikálna stabilita premixu však trvá 8 hodín, ak sa uchováva buď pri teplote od 2°C do 8°C alebo pri izbovej teplote (do 25°C).

4.2 Príprava infúzneho roztoku

- 4.2.1 Na prípravu dávky pre jedného pacienta môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka premixu. Podľa požadovanej dávky pre daného pacienta vyjadrenej v mg asepticky natiahnite kalibrovanou injekčnou striekačkou s ihlou potrebný objem premixu obsahujúceho 10 mg/ml docetaxelu z príslušného počtu injekčných liekoviek s premixom. Napríklad na dávku 140 mg docetaxelu bude potrebných 14 ml roztoku premixu.
- 4.2.2 Vstreknite potrebný objem premixu do 250 ml infúzneho vaku, ktorý nie je z PVC a obsahuje buď 5%-ný roztok glukózy alebo infúzny roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak je požadovaná dávka vyššia ako 200 mg docetaxelu, musí sa použiť väčší objem infúzneho roztoku tak, aby sa neprekročila koncentrácia 0,74 mg/ml docetaxelu.
- 4.2.3 Infúzny vak alebo fľašu s potom dôkladne ručne premiešajte kývavým pohybom.
- 4.2.4 Infúzny roztok Docetaxel Teva Pharma sa musí použiť v priebehu 4 hodín a musí sa asepticky podať vo forme 1 hodinovej infúzie pri izbovej teplote (do 25°C) a normálnom svetle.

4.2.5 Roztok premixu a infúzny roztok Docetaxel Teva Pharma sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať rovnako ako pri všetkých parenterálnych prípravkoch a roztoky obsahujúce zrazeniny sa musia znehodnotiť.

5. LIKVIDÁCIA ODPADU

Všetok materiál, ktorý sa použil na prípravu premixu ako aj infúzie, sa musí zlikvidovať podľa zásad likvidácie toxického odpadového materiálu. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie