

Léčivý přípravek již není registrován

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička Docetaxel Teva koncentrát obsahuje 20 mg/0,72 ml docetaxelum. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna lahvička koncentrátu obsahuje 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu (181 mg bezvodého ethanolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok.

Rozpouštědlo je bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

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

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

U nemocných s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami by měla být adjuvantní léčba omezena na ty, u nichž je podávání chemoterapie v souladu s mezinárodně stanovenými kritérii pro primární léčbu raných stadií karcinomu prsu (viz bod 5.1).

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

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

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

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

#### Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

#### Karcinom prostaty

Docetaxel Teva v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty.

Přípravek Docetaxel Teva v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednizonem nebo prednizolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

#### Adenokarcinom žaludku

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

#### Karcinom hlavy a krku

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

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

#### Dávkování

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

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

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

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

Docetaxel je podáván v jednorodinové infuzi jednou za 3 týdny.

#### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaného v jednorodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny, 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby).

K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii. Při léčbě v první linii je docetaxel v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> podáván v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny, trastuzumab je podáván týdně. V klíčové studii byla úvodní infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (do 30 minut po jídle) po dobu 2 týdnů, po nichž následuje týdenní přestávka. Viz souhrn údajů o přípravku kapecitabin pro výpočet dávky kapecitabinu podle plochy povrchu těla.

#### Nemalobuněčný karcinom plic

Pro nemocné léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie je doporučen docetaxel v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> bezprostředně následovaný cisplatinou v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> po dobu 30-60 minut. K léčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinom prostaty

##### Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednizon nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně perorálně je podáván kontinuálně (viz bod 5.1).

##### Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednizon nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

#### Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> ve formě jednohodinové infuze, následované cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> ve formě 1-3 hodiny trvající infuze (obě pouze v den 1). Po skončení infuze cisplatinou následuje podání 5-fluorouracilu 750 mg/m<sup>2</sup> za den podávaného formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní.

Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity by měl být profylakticky použit G-CSF (viz také Úprava dávky v průběhu léčby).

#### Karcinom hlavy a krku

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

- Indukční chemoterapie, následovaná radioterapií (TAX 323)  
Pro indukční léčbu inoperabilního lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku (SCCHN) je doporučená dávka Docetaxel Teva 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě jednohodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluorouracilu 750 mg/m<sup>2</sup> za den po dobu pěti dní. Tento režim je podáván každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)  
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku (SCCHN), (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako jednohodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30minutová až 3hodinová infuze, následovaná 5-fluorouracilem 1 000 mg/m<sup>2</sup>/den podávaným formou

kontinuální infuze ve dnech 1 až 4. Toto schéma se aplikuje každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii by pacienti měli dostat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinu a 5-fluorouracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup>.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů  $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, by mělo být dávkování docetaxelu sníženo ze 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> a/nebo ze 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m<sup>2</sup> má pacient výše uvedené nežádoucí účinky, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF by měla být zvážena u nemocných, kteří podstoupili adjuvantní léčbu karcinomu prsu docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Nemocným, kteří prodělali febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následných cyklech (viz bod 4.4 a 4.8). U nemocných se stomatitidou stupně 3 nebo 4 by měla být dávka redukována na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnižší hodnota počtu trombocytů v předcházejícím cyklu chemoterapie je  $< 25\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>, nebo u nemocných s výskytem febrilní neutropenie, nebo u nemocných se závažnou nehematologickou toxicitou je doporučeno snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m<sup>2</sup>. Pro úpravu dávek cisplatinu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

#### V kombinaci s kapecitabinem

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

#### V kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k episodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud dojde i následně k episodám komplikované neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V případě trombocytopenie stupně 4 by měla být dávka docetaxelu snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti by neměli být léčeni následujícími cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu  $> 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> a destiček na hodnotu  $> 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Pokud tyto toxicity přetrvávají, ukončete léčbu (viz bod 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Průjem stupeň 3	První epizoda: zredukujte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: dále zredukujte docetaxel o 20 %.

Průjem stupeň 4	První epizoda: zredukujte dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: přerušete léčbu.
Stomatitis/mukositis stupeň 3	První epizoda: zredukujte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ve všech následujících cyklech přestaňte podávat pouze 5-FU. Třetí epizoda: zredukujte dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitis/mukositis stupeň 4	První epizoda: ve všech následujících cyklech přestaňte podávat pouze 5-FU. Druhá epizoda: zredukujte dávku docetaxelu o 20 %.

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

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

### Zvláštní skupiny

#### Nemocní s poškozením jater

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

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou pro pacienty s jaterní nedostatečností léčené docetaxelem v kombinaci k dispozici žádná data.

#### Pediatriká populace

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

U pediatriké populace není relevantní použití přípravku Docetaxel Teva v indikacích karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prostaty, adenokarcinomu žaludku a karcinomu hlavy a krku, nepočítaje méně rozlišovaný typ II a III karcinomu nosohltanu.

#### Starší pacienti

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

#### Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů < 1 500 buněk/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s těžkým poškozením jater, protože zde nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 4.4).

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> (viz bod 4.2).

V případě závažné neutropenie ( $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu sedmi nebo více dnů) v průběhu léčby docetaxelem se doporučuje pro další cykly snížení dávky nebo použití příslušných symptomatických opatření (viz bod 4.2).

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

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Hypersenzitivní reakce

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

### Kožní reakce

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

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

### Retence tekutin

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

### Respirační poruchy

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

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepse a krvácení ze zažívacího traktu, které může být fatální; dále febrilní neutropenie, infekce, trombocytopenie, stomatitida a astenie. Proto je u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů (JT) doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup>. Hodnoty JT by se měly stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

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

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

### Nervový systém

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

### Kardiotoxicita



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

Pokud jsou nemocní kandidáty na léčbu docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by podstoupit před zahájením léčby vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé 3 měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

#### Poruchy oka

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

#### Další primární malignity

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

#### Syndrom nádorového rozpadu

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

#### Ostatní

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

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

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

#### Pacientky s 4+ uzlinami

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

#### Starší pacienti

##### Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

##### Upozornění pro použití u kastročtě rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byla o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 75 let a více ve srovnání s mladšími než 65 let.

##### Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

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

##### Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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

Následující nežádoucí účinky (všech stupňů): letargie, stomatitis a infekce na základě neutropenie se u pacientů ve věku 65 let nebo starších vyskytovaly s frekvencí o  $\geq 10\%$  vyšší v porovnání s mladšími pacienty.

Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

#### Pomocné látky

##### Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 181 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné lahvičce (25,1 % (hm.)).

Dávka 100 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 23 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 4 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Protože je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu, déle než 1 hodinu, mohou být účinky alkoholu sníženy.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

Je třeba brát v úvahu u těhotných a kojících žen a dětí.

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

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %. Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednizonu byla sledována u nemocných s metastatickým karcinomem prostaty. Docetaxel je metabolizován CYP3A4 a o prednizonu je známo, že CYP3A4 indukuje. Nebyl pozorován statisticky významný efekt prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita těhotenství a kojení

##### Antikoncepce u mužů a žen

Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

##### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický, a že u potkanů snižuje plodnost. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud není jasná indikace.

Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, by měly být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

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

- 1 312 a 121 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, respektive 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 nemocných (TAX 327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1 276 nemocných (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT.

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

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla reverzibilní a nebyla kumulativní; střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 7 dní a střední doba trvání těžké neutropenie ( $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup>) byla 7 dní), anemie, alopecie, nauzea, zvracení, stomatitis, průjem a astenie. Pokud je docetaxel podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, závažnost nežádoucích účinků docetaxelu může být zvýšena.

Pro kombinaci s trastuzumabem jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky (všech stupňů), které se vyskytly ve  $\geq 10$  %. Byla zvýšená incidence závažných nežádoucích účinků (40 % versus 31 %) a nežádoucích účinků stupně 4 (34 % versus 23 %) při kombinaci s trastuzumabem ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

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

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy imunitního systému

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

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Lokální reakce v místě infuze byly většinou mírné a vyskytly se ve formě hyperpigmentace, zánětu, zarudnutí nebo suchosti pokožky, flebitis nebo extravazátu a otoku žil.

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

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u karcinomu prsu

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u karcinomu prsu

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

*Poruchy nervového systému*

Údaje o reverzibilitě jsou známy u 35,3 % nemocných s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii. Projevy vymizely spontánně v průběhu 3 měsíců.

*Poruchy kůže a podkožní tkáně*

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

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Střední kumulativní dávka, při které bylo nutno léčbu přerušit, byla více než 1 000 mg/m<sup>2</sup> a střední doba do vymizení retence tekutin byla 16,4 týdne (0 až 42 týdnů). Nástup středně těžké a těžké retence je pozdější (střední kumulativní dávka: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) u nemocných s premedikací, v porovnání s nemocnými bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic

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

soustavy a pojivové tkáně		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

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



Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou u nemalobuněčného karcinomu plic

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeusie; Hypoaesthesie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitis	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitis; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; Průjem; Zvracení; Zácpa; Stomatitis; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Erythém; Vyrážka; Poruchy nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie; Artralgie; Bolest v končetinách; Bolest kostí; Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie; Periferní edém; Pyrexie; Únava; Zánět sliznice; Bolest; Onemocnění podobné chřipce; Bolest na hrudi; Třesavka	Letargie
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

*Srdeční poruchy*

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi časté: Hematologická toxicita byla u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem zvýšena ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % – dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> způsobuje neutropenii u 97 % pacientů, z toho u 76 % stupně 4, vezme-li se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Incidence febrilní neutropenie/neutropenické sepse byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s prednizonem a prednizolonem u metastatického kastročného rezistentního karcinomu prostaty

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Anemie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %); Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Snížení funkce levé komory srdeční (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažně)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

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

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

<sup>a</sup> Ze studie GETUG AFU15

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby přípravkem Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzoričká neuropatie	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %); Somnolence

Třídy orgánových systémů podle databáze MedRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	(G3/4: <0,1 %)		(G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: < 0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Arthralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorhea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti (G3/4: 0 %); Úbytek hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků adjuvantní léčby přípravkem Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805)

#### *Poruchy nervového systému*

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

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

#### *Srdeční poruchy*

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

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

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

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

#### *Celkové poruchy a lokální reakce po podání*

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

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

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

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

sledování doby po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacientky (0,2 %) ze skupiny FAC.

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

#### *Akutní leukémie/myelodysplastický syndrom*

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

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

#### *Neutropenické komplikace*

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

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

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



Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závratě (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %);	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšené slzení; Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischémie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa; Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie, (G3/4: 3,4 %); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Prírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 324)

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %);	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anemie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy slyšení (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischémie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitís (G3/4: 20,7 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolest břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá kůže; Olupování kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie, (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek hmotnosti		Přírůstek hmotnosti

## Postmarketingové zkušenosti

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

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

### *Poruchy krve a lymfatického systému*

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

### *Poruchy imunitního systému*

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

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

### *Poruchy nervového systému*

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

### *Poruchy oka*

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

### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

### *Srdeční poruchy*

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

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

### *Cévní poruchy*

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

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

### *Gastrointestinální poruchy*

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

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

Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

### *Poruchy jater a žlučových cest*

Velmi vzácně byly zaznamenány případy hepatitidy, někdy fatální, hlavně u pacientů s již existujícími jaterními poruchami.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

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

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

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

#### *Celkové poruchy a lokální reakce po podání*

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce.

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

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

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

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

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Taxany, ATC kód: L01CD02

#### Mechanismus účinku

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

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

### Farmakodynamické účinky

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Karcinom prsu

*Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba*

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a celkovým stavem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS)  $\geq 80$  %, ve věku mezi 18 a 70 lety. Po stratifikaci dle počtu pozitivních uzlin (1-3, 4+) bylo randomizováno 1 491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluorouracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednodinové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi – ciprofloxacin 500 mg p.o dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

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

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

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

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

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

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

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami, vhodným k podstoupení chemoterapie. Bylo randomizováno 1 060 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientek v rameni TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluorouracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientek v rameni FAC), jako adjuvantní léčbou operabilního karcinomu prsu s negativními uzlinami a vysokým rizikem relapsu podle kritérií St. Gallen, 1998 (velikost tumoru > 2 cm a/nebo negativní ER a PR a/nebo vysoký histologický/nukleární stupeň (stupeň 2 až 3) a/nebo věk < 35 let). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednohodinové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1 každé tři týdny. Primární profylaxe G-CSF byla podávána závazně v TAC rameni po randomizaci 230 pacientkám. Incidence neutropenie stupně 4, febrilní neutropenie a neutropické infekce byla nižší u pacientek, které primárně dostaly profylaxi G-CSF (viz bod 4.8). V obou ramenech po posledním cyklu chemoterapie pacientky s ER+ a/nebo PR+ tumory dostaly tamoxifen 20 mg jednou denně po dobu 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 57,3 % nemocných v rameni TAC a 51,2 % nemocných v rameni FAC.

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

Při mediánu sledování po léčbě 77 měsíců byla ve skupině TAC prokázána signifikantně delší doba přežití bez onemocnění než ve skupině FAC. Incidence relapsů byla o 32 % nižší u pacientek, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které byly léčeny FAC (poměr rizika = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Při mediánu sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců měly pacientky ve skupině TAC o 16,5 % nižší riziko relapsu v porovnání s pacientkami ve skupině FAC (poměr rizika = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), (p = 0,1646). Mezi údaji o době přežití bez onemocnění nebyl shledán statisticky významný rozdíl, ale byl patrný pozitivní trend ve prospěch TAC.

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

Míra přežití byla 93,7 % ve skupině TAC a 91,4 % ve skupině FAC při dovršení 8 let sledování, a 91,3 % ve skupině TAC a 89 % ve skupině FAC při dovršení 10 let sledování po léčbě.

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

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

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

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

\*poměr rizika (TAC/FAC) menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým přežitím ve srovnání s FAC

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

Podskupiny	TAC (N = 539)	FAC (N = 521)	Poměr rizika (TAC/FAC) (95% CI)	Hodnota p
Setkání relativních indikací pro chemoterapii <sup>a</sup>				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ano	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = estrogenní receptor

PR = progesteronový receptor

<sup>a</sup>ER/PR negativní nebo stupeň 3 nebo velikost tumoru > 5 cm



Odhadovaný poměr rizika využíval Coxův model poměrného rizika s léčenou skupinou jako faktorem.

### *Docetaxel v monoterapii*

Byly provedeny dvě randomizované srovnávací studie fáze III, do nichž bylo zařazeno celkem 326 pacientek po selhání alkylačních látek a 392 pacientek po selhání antracyklinů v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Docetaxel byl aplikován v doporučené dávce a schématu 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny.

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

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycin C a vinblastin (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týdnů a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Docetaxel zvýšil procento odpovědi (33 % versus 12 %,  $p < 0,0001$ ), prodloužil dobu do progresu (19 týdnů versus 11 týdnů,  $p = 0,0004$ ) a prodloužil celkovou dobu přežití (11 měsíců versus 9 měsíců,  $p = 0,01$ ).

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti předléčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m<sup>2</sup> jako 1hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % versus 25 %,  $p = 0,10$ ), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům,  $p < 0,01$ ) a medián přežití (15,3 měsíce versus 12,7 měsíce,  $p = 0,03$ ).

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

### *Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem*

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) a docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu (60 mg/m<sup>2</sup>) s cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup>) (rameno AC). Oba režimy byly podávány v den 1 každé 3 týdny.

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

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

(městnavé srdeční selhání) a u 4 nemocných v rameni AC (1 pro septický šok a 3 pro městnavé srdeční selhání).

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

#### *Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem*

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

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

TTP= čas k progresi; „ne“ – nestanoveno nebo dosud nedosaženo.

<sup>1</sup>Analýza celého souboru (intent-to-treat)

<sup>2</sup>Odhadovaná střední doba přežití

#### *Docetaxel v kombinaci s kapecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden).

256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin (p = 0,0126). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný).

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

#### *Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)*

##### *Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie*

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

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

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

#### *Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených*

Do studie fáze III bylo zařazeno 1 218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> podané během 30-60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30-60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m<sup>2</sup> aplikovaným po dobu 6-10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

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

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

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

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

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

#### Karcinom prostaty

##### Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u nemocných s kastračně rezistentním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1 006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících ramen:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny, 10 cyklů.

- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> týdně, prvních pět týdnů v šestitýdenním cyklu, 5 cyklů.
- Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny, 10 cyklů.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratifikovaný log-rank test

\*Práh statistické významnosti = 0,0175

\*\*PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

### Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

#### *Studie STAMPEDE*

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

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech

- Pouze standardní léčba

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

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

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

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

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

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

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

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

### Studie CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíce delším při přidání docetaxelu k ADT

(poměr rizik (HR) = 0,61; 95% interval spolehlivosti (CI) = 0,47–0,80, p = 0,0003).

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

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

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

<sup>a</sup> Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

\* p-hodnota k popisnému účelu.

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

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

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

#### Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomen žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předléčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění, byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie. Celkem bylo léčeno 445 pacientů s KPS > 70, a to buď docetaxelem (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v den 1) v kombinaci s

cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v den 1) a 5-fluorouracilem (F) (750 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v den 1) a 5-fluorouracilem (1 000 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby byla 3 týdny v rámci TCF a 4 týdny v rámci CF.

Medián počtu léčebných cyklů na 1 pacienta byl 6 (v rozmezí 1-16) v rámci TCF a 4 (v rozmezí 1-12) v CF rameni. Doba do progresu (TTP) byla primárním endpointem. Snížení rizika u progresu bylo 32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP ( $p = 0,0004$ ) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší ( $p = 0,0201$ ) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

<b>Cílový parametr</b>	<b>TCF</b> N = 221	<b>CF</b> N = 224
Medián TTP (měsíce)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95% CI) *Hodnota p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Podíl rizika (95% CI) *Hodnota p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Poměr celkové odpovědi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Hodnota p	0,0106	
Progresivní onemocnění jako nejlepší overall Odpověď (%)	16,7	25,9

\*Nestratifikovaný log-rank test

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

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

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

#### Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX 323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 750 mg/m<sup>2</sup> na den ve formě 5 dní trvající kontinuální infuze. Toto schéma bylo aplikováno každé 3 týdny ve 4 cyklech, pokud byla po 2. cyklu zjištěna alespoň malá odpověď ( $\geq 25\%$  redukce v dvojdimenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, byli ozáření. Radioterapie

(RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup> na den po dobu 5 dní. Tyto režimy byly podávány každé tři týdny ve 4 cyklech v případě, že byla po 2 cyklech pozorována alespoň minimální odpověď ( $\geq 25\%$  redukce velikosti dvojdimenzionálně měřeného nádoru). Na konci chemoterapie, po minimální přestávce 4 týdnů a maximální přestávce 7 týdnů, podstoupili pacienti, jejichž onemocnění neprogradovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66-70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresse (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi,  $p = 0,0042$  (medián OS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28% snížením rizika mortality,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

\*\*Log-rank test

\*\*\*Chi-square test

*Parametry kvality života*



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

#### *Parametry klinického přínosu*

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

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

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX 324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1, randomizováni do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, podanou jako 30minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogradovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy). Kdykoliv po ukončení chemoradioterapie (CRT) bylo možno zvážit operaci primárního nádoru a/nebo krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl studie, celkové přežití, (OS), byl významně delší (log-rank test,  $p = 0,0058$ ) v rameni s docetaxelem, než v rameni PF (medián OS: 70,6 versus 30,1 měsíců), s 30% redukcí rizika smrti v porovnání s PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% CI = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cíl, doba do progresu (PFS) prokázal 29% redukcí rizika progresu nebo smrti a 22měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto bylo opět statisticky významné, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test  $p = 0,004$ . Výsledky účinnosti jsou uvedeny v následující tabulce.

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

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

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

\*nepřizpůsobený log-rank test

\*\*nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

\*\*\*Chi-square test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA – neuvádí se

Pediatrická populace

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20-115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá tříkomentovému farmakokinetickému modelu s poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

### Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednoduhoduhovuhou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu plazmatické hladiny 3,7 µg/ml spolu s odpovídající plochou pod křivkou (AUC) 4,6 h.µg/ml. Střední hodnoty celotělové clearance byly 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribuční objem v ustáleném stavu 113 l. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % na proteiny plazmy.

### Eliminace

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

#### Zvláštní populace

##### *Věk a pohlaví*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Retence tekutin*

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

#### Kombinovaná léčba

##### *Doxorubicin*

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

##### *Kapecitabin*

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

##### *Cisplatina*

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

##### *Cisplatinu a 5-fluorouracil*

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

##### *Prednizon a dexametazon*

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

##### *Prednizon*

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Lahvička s koncentrátem

Polysorbát 80

Bezvodý ethanol

#### Lahvička s rozpouštědlem

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

- jednu injekční lahvičku koncentrátu a
- jednu injekční lahvičku rozpouštědla.
- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml lahvička koncentrátu pro infuzní roztok  
Lahvička 6 ml z čírého skla Typu I s brombutylovou gumovou zátkou a odtrhacím (flip-off) víčkem.

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

- Lahvička s rozpouštědlem

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

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,28 ml vody pro injekci (plnicí objem: 1,71 ml). Přidáním celého objemu lahvičky s rozpouštědlem k obsahu lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml je zaručena koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

### Příprava k intravenóznímu podání

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

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

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

Vstříkněte celý obsah injekční stříkačky do odpovídající lahvičky Docetaxel Teva.

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

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

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

#### b) Příprava infuzního roztoku

Požadovaná dávka docetaxelu pro pacienta může vyžadovat více než 1 lahvičku s premixem. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, aspirujte za aseptických podmínek kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou odpovídající objemu premixu, obsahující koncentraci docetaxelu 10 mg/ml, z odpovídajícího počtu lahviček s premixem. Například dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

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

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

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

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

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/09/611/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. ledna 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 14. července 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička Docetaxel Teva koncentrát obsahuje 80 mg/2,88 ml docetaxelum. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna lahvička koncentrátu obsahuje 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu (723 mg bezvodého ethanolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok.

Rozpouštědlo je bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

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

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

U nemocných s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami by měla být adjuvantní léčba omezena na ty, u nichž je podávání chemoterapie v souladu s mezinárodně stanovenými kritérii pro primární léčbu ranných stadií karcinomu prsu (viz bod 5.1).

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

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

Docetaxel Teva v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prsu, u něhož je prokázána zvýšená xprese HER2, a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění.

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

#### Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

#### Karcinom prostaty

Docetaxel Teva v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty.

Přípravek Docetaxel Teva v kombinaci s androgen-deprivační terapií (ADT), s prednizonem nebo prednizolonem nebo bez nich, je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty.

#### Adenokarcinom žaludku

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

#### Karcinom hlavy a krku

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

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

#### Dávkování

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

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

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

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

Docetaxel je podáván v jednorodinové infuzi jednou za 3 týdny.

#### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaného v jednorodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny, 6 cyklů (TAC režim) (viz též Úprava dávky v průběhu léčby).



K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii. Při léčbě v první linii je docetaxel v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> podáván v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m<sup>2</sup>).

V kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m<sup>2</sup> jednou za 3 týdny, trastuzumab je podáván týdně. V klíčové studii byla úvodní infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (do 30 minut po jídle) po dobu 2 týdnů, po nichž následuje týdenní přestávka. Viz souhrn údajů o přípravku kapecitabin pro výpočet dávky kapecitabinu podle plochy povrchu těla.

#### Nemalobuněčný karcinom plic

Pro nemocné léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie je doporučen docetaxel v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> bezprostředně následovaný cisplatinou v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> po dobu 30-60 minut. K léčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinom prostaty

##### *Metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty*

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednizon nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně perorálně je podáván kontinuálně (viz bod 5.1).

##### *Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty*

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednizon nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

#### Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> ve formě jednodinové infuze, následované cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> ve formě 1-3 hodiny trvající infuze (obě pouze v den 1). Po skončení infuze cisplatinou následuje podání 5-fluorouracilu 750 mg/m<sup>2</sup> za den podávaného formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní.

Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity by měl být profylakticky použit G-CSF (viz také Úprava dávky v průběhu léčby).

#### Karcinom hlavy a krku

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

- Indukční chemoterapie, následovaná radioterapií (TAX 323)  
Pro indukční léčbu inoperabilního lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku (SCCHN) je doporučená dávka Docetaxel Teva 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě jednodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluorouracilu 750 mg/m<sup>2</sup> za den po dobu pěti dní. Tento režim je podáván každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)  
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku (SCCHN), (s technicky neresekovatelným nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako jednodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30minutová až 3hodinová infuze, následovaná 5-fluorouracilem 1 000 mg/m<sup>2</sup>/den podávaným formou

kontinuální infuze ve dnech 1 až 4. Toto schéma se aplikuje každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii by pacienti měli dostat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinu a 5-fluorouracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup>.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů  $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, by mělo být dávkování docetaxelu sníženo ze 100 mg/m<sup>2</sup> na 75 mg/m<sup>2</sup> a/nebo ze 75 mg/m<sup>2</sup> na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m<sup>2</sup> má pacient výše uvedené nežádoucí účinky, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF by měla být zvažena u nemocných, kteří podstoupili adjuvantní léčbu karcinomu prsu docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Nemocným, kteří prodělali febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následných cyklech (viz bod 4.4 a 4.8). U nemocných se stomatitidou stupně 3 nebo 4 by měla být dávka redukována na 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### V kombinaci s cisplatinou

U nemocných léčených počáteční dávkou 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou, jejichž nejnižší hodnota počtu trombocytů v předcházejícím cyklu chemoterapie je  $< 25\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>, nebo u nemocných s výskytem febrilní neutropenie, nebo u nemocných se závažnou nehematologickou toxicitou je doporučeno snížení dávky docetaxelu v následujících cyklech na 65 mg/m<sup>2</sup>. Pro úpravu dávek cisplatinu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

#### V kombinaci s kapecitabinem

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

#### V kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k episodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud dojde i následně k episodám komplikované neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 60 na 45 mg/m<sup>2</sup>. V případě trombocytopenie stupně 4 by měla být dávka docetaxelu snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti by neměli být léčeni následujícími cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu  $> 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> a destiček na hodnotu  $> 100\,000$  buněk/mm<sup>3</sup>. Pokud tyto toxicity přetrvávají, ukončete léčbu. (viz bod 4.4).

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

Toxicita	Úprava dávky
Průjem stupeň 3	První epizoda: zredukujte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: dále zredukujte docetaxel o 20 %.

Průjem stupeň 4	První epizoda: zredukujte dávku docetaxelu a 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: přerušete léčbu.
Stomatitis/mukositis stupeň 3	První epizoda: zredukujte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ve všech následujících cyklech přestaňte podávat pouze 5-FU. Třetí epizoda: zredukujte dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitis/mukositis stupeň 4	První epizoda: ve všech následujících cyklech přestaňte podávat pouze 5-FU. Druhá epizoda: zredukujte dávku docetaxelu o 20 %.

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

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

#### Zvláštní skupiny

##### Nemocní s poškozením jater

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

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou pro pacienty s jaterní nedostatečností léčené docetaxelem v kombinaci k dispozici žádná data.

##### Pediatriká populace

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

U pediatriké populace není relevantní použití přípravku Docetaxel Teva v indikacích karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prostaty, adenokarcinomu žaludku a karcinomu hlavy a krku, nepočítaje méně rozlišovaný typ II a III karcinomu nosohltanu.

##### Starší pacienti

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

##### Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů < 1 500 buněk/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s těžkým poškozením jater, protože zde nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 4.4).

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1\,500$  buněk/mm<sup>3</sup> (viz bod 4.2).

V případě závažné neutropenie ( $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu sedmi nebo více dnů) v průběhu léčby docetaxelem se doporučuje pro další cykly snížení dávky nebo použití příslušných symptomatických opatření (viz bod 4.2).

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

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Hypersenzitivní reakce

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

### Kožní reakce

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

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

### Retence tekutin

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

### Respirační poruchy

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

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepse a krvácení ze zažívacího traktu, které může být fatální; dále febrilní neutropenie, infekce, trombocytopenie, stomatitida a astenie. Proto je u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů (JT) doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup>. Hodnoty JT by se měly stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

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

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

### Nervový systém

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

### Kardiotoxicita

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

Pokud jsou nemocní kandidáty na léčbu docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měli by podstoupit před zahájením léčby vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé 3 měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

#### Poruchy oka

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

#### Další primární malignity

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

#### Syndrom nádorového rozpadu

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

#### Ostatní

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

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

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

#### Pacientky s 4+ uzlinami

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

#### Starší pacienti

##### Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

##### Upozornění pro použití u kastročtě rezistentního karcinomu prostaty

Ve studii s karcinomem prostaty (TAX 327) bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byla o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 75 let a více ve srovnání s mladšími než 65 let.

##### Upozornění pro použití u hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

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

##### Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

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

Následující nežádoucí účinky (všech stupňů): letargie, stomatitis a infekce na základě neutropenie se u pacientů ve věku 65 let nebo starších vyskytovaly s frekvencí o  $\geq 10\%$  vyšší v porovnání s mladšími pacienty.

Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

#### Pomocné látky

##### Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 723 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné lahvičce (25,1 % (hm.)).

Dávka 100 mg/m<sup>2</sup> tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 23 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 4 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Protože je tento léčivý přípravek obvykle podáván pomalu, déle než 1 hodinu, mohou být účinky alkoholu sníženy.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.  
Je třeba brát v úvahu u těhotných a kojících žen a dětí.

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

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává se silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nefinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %. Farmakokinetika docetaxelu za přítomnosti prednizonu byla sledována u nemocných s metastatickým karcinomem prostaty. Docetaxel je metabolizován CYP3A4 a o prednizonu je známo, že CYP3A4 indukuje. Nebyl pozorován statisticky významný efekt prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

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

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

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Antikoncepce u mužů a žen

Během léčby je zapotřebí používat účinnou metodu antikoncepce.

##### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický, a že u potkanů snižuje plodnost. Stejně jako jiné cytotoxické léčivé přípravky může docetaxel způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Z tohoto důvodu nelze docetaxel v průběhu těhotenství podávat, pokud není jasná indikace.

Ženy ve fertilním věku, kterým je docetaxel podáván, by měly být informovány, že je nutno zabránit otěhotnění a že v případě, kdy k otěhotnění dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.



## Kojení

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

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

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

- 1 312 a 121 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, respektive 75 mg/m<sup>2</sup>.
- 258 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 nemocných (TAX 327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1 276 nemocných (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 545 pacientů (studie STAMPEDE), kteří užívali docetaxel v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT.

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

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla reverzibilní a nebyla kumulativní; střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 7 dní a střední doba trvání těžké neutropenie ( $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup>) byla 7 dní), anemie, alopecie, nauzea, zvracení, stomatitis,

průjem a astenie. Pokud je docetaxel podáván v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky, závažnost nežádoucích účinků docetaxelu může být zvýšena.

Pro kombinaci s trastuzumabem jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky (všech stupňů), které se vyskytly ve  $\geq 10\%$ . Byla zvýšená incidence závažných nežádoucích účinků (40 % versus 31 %) a nežádoucích účinků stupně 4 (34 % versus 23 %) při kombinaci s trastuzumabem ve srovnání s léčbou docetaxelem v monoterapii.

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

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy imunitního systému

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

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u karcinomu prsu

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
--	-------------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u karcinomu prsu

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

*Poruchy nervového systému*

Údaje o reverzibilitě jsou známy u 35,3 % nemocných s projevy neurotoxicity po léčbě docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii. Projevy vymizely spontánně v průběhu 3 měsíců.

*Poruchy kůže a podkožní tkáně*

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

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Střední kumulativní dávka, při které bylo nutno léčbu přerušit, byla více než 1 000 mg/m<sup>2</sup> a střední doba do vymizení retence tekutin byla 16,4 týdne (0 až 42 týdnů). Nástup středně těžké a těžké retence je pozdější (střední kumulativní dávka: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) u nemocných s premedikací, v porovnání s nemocnými bez premedikace (střední kumulativní dávka: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); retence byla však popsána také u některých pacientů v časném stadiu léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic

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

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
soustavy a pojivové tkáně		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2 %)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s doxorubicinem u karcinomu prsu

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

		fosfatázy v krvi ( $< 2,5\%$ )	
--	--	-----------------------------------	--

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou u nemalobuněčného karcinomu plic

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeusie; Hypoaesthesie	
Poruchy oka	Zvýšené slzení; Konjunktivitis	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitis; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea; Průjem; Zvracení; Zácpa; Stomatitis; Dyspepsie; Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Erythém; Vyrážka; Poruchy nehtů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie; Artralgie; Bolest v končetinách; Bolest kostí; Bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie; Periferní edém; Pyrexie; Únava; Zánět sliznice; Bolest; Onemocnění podobné chřipce; Bolest na hrudi; Třesavka	Letargie
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

*Srdeční poruchy*

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi časté: Hematologická toxicita byla u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem zvýšena ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % – dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/m<sup>2</sup> způsobuje neutropenii u 97 % pacientů, z toho u 76 % stupně 4, vezme-li se v úvahu krevní obraz s nejnižšími hodnotami. Incidence febrilní neutropenie/neutropenické sepse byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

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



Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s prednizonem a prednizolonem u metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Anemie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %); Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Snížení funkce levé komory srdeční (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká: 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem a ADT (studie STAMPEDE) u vysoce rizikového lokálně pokročilého nebo metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3-4: 12 %) Anemie Febrilní neutropenie (G3-4: 15 %)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3-4: 1 %)
Endokrinní poruchy		Diabetes (G3-4: 1 %)
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie
Psychiatrické poruchy	Insomnie (G3: 1 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická neuropatie (≥ G3: 2 %) <sup>a</sup> Bolest hlavy	Závrať

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

<sup>a</sup> Ze studie GETUG AFU15

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby přípravkem Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 3 %); Neutropenie (G3/4: 59,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 1,6 %); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: 0,6 %); Periferní senzoričká neuropatie	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxita (G3/4: 0 %); Somnolence

Třídy orgánových systémů podle databáze MedRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	(G3/4: 0,1 %)		(G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: < 0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Arthralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorhea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti (G3/4: 0 %); Úbytek hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků adjuvantní léčby přípravkem Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805)

#### *Poruchy nervového systému*

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

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

#### *Srdeční poruchy*

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

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

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

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

#### *Celkové poruchy a lokální reakce po podání*

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

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

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

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

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

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

#### *Akutní leukémie/myelodysplastický syndrom*

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

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

#### *Neutropenické komplikace*

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

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závratě (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u karcinomu hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %);	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závratě	
Poruchy oka		Zvýšené slzení; Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischémie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa; Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědění vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie, (G3/4: 3,4 %); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Prírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 324)

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %);	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anemie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 1,2 %)	Závratě (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy slyšení (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischémie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitís (G3/4: 20,7 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Bolest břicha (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá kůže; Olupování kůže	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání	Letargie, (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek hmotnosti		Přírůstek hmotnosti



## Postmarketingové zkušenosti

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

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

### *Poruchy krve a lymfatického systému*

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

### *Poruchy imunitního systému*

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

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

### *Poruchy nervového systému*

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

### *Poruchy oka*

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

### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

### *Srdeční poruchy*

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

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

### *Cévní poruchy*

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

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

### *Gastrointestinální poruchy*

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

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

Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

### *Poruchy jater a žlučových cest*

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

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

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

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

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

#### *Celkové poruchy a lokální reakce po podání*

Vzácně byla zaznamenána „recall“ reakce.

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

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

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

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

Byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu, potenciálně fatální (s frekvencí není známo).

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Taxany, ATC kód: L01CD02

#### Mechanismus účinku

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

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

### Farmakodynamické účinky

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Karcinom prsu

*Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba*

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a celkovým stavem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS)  $\geq 80$  %, ve věku mezi 18 a 70 lety. Po stratifikaci dle počtu pozitivních uzlin (1-3, 4+) bylo randomizováno 1 491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluorouracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednodinové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi – ciprofloxacin 500 mg p.o dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

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

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

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

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

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

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

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami, vhodným k podstoupení chemoterapie. Bylo randomizováno 1 060 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientek v rameni TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluorouracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientek v rameni FAC), jako adjuvantní léčbou operabilního karcinomu prsu s negativními uzlinami a vysokým rizikem relapsu podle kritérií St. Gallen, 1998 (velikost tumoru > 2 cm a/nebo negativní ER a PR a/nebo vysoký histologický/nukleární stupeň (stupeň 2 až 3) a/nebo věk < 35 let). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednohodinové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1 každé tři týdny. Primární profylaxe G-CSF byla podávána závazně v TAC rameni po randomizaci 230 pacientkám. Incidence neutropenie stupně 4, febrilní neutropenie a neutropické infekce byla nižší u pacientek, které primárně dostaly profylaxi G-CSF (viz bod 4.8). V obou ramenech po posledním cyklu chemoterapie pacientky s ER+ a/nebo PR+ tumory dostaly tamoxifen 20 mg jednou denně po dobu 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 57,3 % nemocných v rameni TAC a 51,2 % nemocných v rameni FAC.

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

Při mediánu sledování po léčbě 77 měsíců byla ve skupině TAC prokázána signifikantně delší doba přežití bez onemocnění než ve skupině FAC. Incidence relapsů byla o 32 % nižší u pacientek, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které byly léčeny FAC (poměr rizika = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Při mediánu sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců měly pacientky ve skupině TAC o 16,5 % nižší riziko relapsu v porovnání s pacientkami ve skupině FAC (poměr rizika = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), (p = 0,1646). Mezi údaji o době přežití bez onemocnění nebyl shledán statisticky významný rozdíl, ale byl patrný pozitivní trend ve prospěch TAC.

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

Míra přežití byla 93,7 % ve skupině TAC a 91,4 % ve skupině FAC při dovršení 8 let sledování, a 91,3 % ve skupině TAC a 89 % ve skupině FAC při dovršení 10 let sledování po léčbě.

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

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

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

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

\*poměr rizika (TAC/FAC) menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým přežitím ve srovnání s FAC

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

Podskupiny	TAC (N = 539)	FAC (N = 521)	Poměr rizika (TAC/FAC) (95% CI)	Hodnota p
Setkání relativních indikací pro chemoterapii <sup>a</sup>				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ano	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = estrogenní receptor

PR = progesteronový receptor

<sup>a</sup>ER/PR negativní nebo stupeň 3 nebo velikost tumoru > 5 cm

Odhadovaný poměr rizika využíval Coxův model poměrného rizika s léčenou skupinou jako faktorem.

### *Docetaxel v monoterapii*

Byly provedeny dvě randomizované srovnávací studie fáze III, do nichž bylo zařazeno celkem 326 pacientek po selhání alkylačních látek a 392 pacientek po selhání antracyklinů v léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Docetaxel byl aplikován v doporučené dávce a schématu 100 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny.

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

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycin C a vinblastin (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týdnů a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Docetaxel zvýšil procento odpovědi (33 % versus 12 %,  $p < 0,0001$ ), prodloužil dobu do progresu (19 týdnů versus 11 týdnů,  $p = 0,0004$ ) a prodloužil celkovou dobu přežití (11 měsíců versus 9 měsíců,  $p = 0,01$ ).

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti předléčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m<sup>2</sup> jako 1hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % versus 25 %,  $p = 0,10$ ), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům,  $p < 0,01$ ) a medián přežití (15,3 měsíce versus 12,7 měsíce,  $p = 0,03$ ).

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

### *Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem*

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) a docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu (60 mg/m<sup>2</sup>) s cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup>) (rameno AC). Oba režimy byly podávány v den 1 každé 3 týdny.

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

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

(městnavé srdeční selhání) a u 4 nemocných v rameni AC (1 pro septický šok a 3 pro městnavé srdeční selhání).

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

#### *Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem*

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

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

TTP= čas k progresi; „ne“ – nestanoveno nebo dosud nedosaženo.

<sup>1</sup>Analýza celého souboru (intent-to-treat)

<sup>2</sup>Odhadovaná střední doba přežití

#### *Docetaxel v kombinaci s kapecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 nemocných bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin (p = 0,0126). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný).

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

#### *Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)*

##### *Nemocní dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie*

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

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

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

#### *Docetaxel v kombinaci s platinou u nemocných dříve chemoterapií neléčených*

Do studie fáze III bylo zařazeno 1 218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> podané během 30-60 minut každé tři týdny (TCis), nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30-60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m<sup>2</sup> aplikovaným po dobu 6-10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

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

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

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

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

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

#### Karcinom prostaty

##### Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u nemocných s kastračně rezistentním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1 006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících ramen:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny, 10 cyklů.



- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> týdně, prvních pět týdnů v šestitýdenním cyklu, 5 cyklů.
- Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny, 10 cyklů.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratifikovaný log-rank test

\*Práh statistické významnosti = 0,0175

\*\*PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

### Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

#### Studie STAMPEDE

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

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech

- Pouze standardní léčba

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

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

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

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

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

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

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

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

### Studie CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podaný na začátku ADT, podávaný každé 3 týdny v 6 cyklech
- Samotná ADT

Medián celkového přežití byl významně delší v léčebné skupině s docetaxelem než ve skupině se samotnou ADT, s mediánem celkového přežití o 13,6 měsíce delším při přidání docetaxelu k ADT

(poměr rizik (HR) = 0,61; 95% interval spolehlivosti (CI) = 0,47–0,80, p = 0,0003).

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

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

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

<sup>a</sup> Doba do proměnné události: Stratifikovaný log rank test.

Proměnné rychlosti odpovědi: Fisherův exaktní test

\* p-hodnota k popisnému účelu.

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

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

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

#### Adenokarcinom žaludku

Ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti docetaxelu v léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomen žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předléčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění, byla provedena multicentrická otevřená randomizovaná studie. Celkem bylo léčeno 445 pacientů s KPS > 70, a to buď docetaxelem (T) (75 mg/m<sup>2</sup> v den 1) v kombinaci s

cisplatinou (C) (75 mg/m<sup>2</sup> v den 1) a 5-fluorouracilem (F) (750 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v den 1) a 5-fluorouracilem (1 000 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby byla 3 týdny v rámci TCF a 4 týdny v rámci CF.

Medián počtu léčebných cyklů na 1 pacienta byl 6 (v rozmezí 1-16) v rámci TCF a 4 (v rozmezí 1-12) v CF rameni. Doba do progresu (TTP) byla primárním endpointem. Snížení rizika u progresu bylo 32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP (p = 0,0004) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší (p = 0,0201) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

<b>Cílový parametr</b>	<b>TCF</b> N = 221	<b>CF</b> N = 224
Medián TTP (měsíce)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95% CI) *Hodnota p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95% CI) 2letý předodhad (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Podíl rizika (95% CI) *Hodnota p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Poměr celkové odpovědi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Hodnota p	0,0106	
Progresivní onemocnění jako nejlepší overall Odpověď (%)	16,7	25,9

\*Nestratifikovaný log-rank test

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

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

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

#### Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX 323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> následovaným cisplatinou (P) 75 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 750 mg/m<sup>2</sup> na den ve formě 5 dní trvající kontinuální infuze. Toto schéma bylo aplikováno každé 3 týdny ve 4 cyklech, pokud byla po 2. cyklu zjištěna alespoň malá odpověď (≥ 25% redukce v dvojdimenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, byli ozáření. Radioterapie

(RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup> na den po dobu 5 dní. Tyto režimy byly podávány každé tři týdny ve 4 cyklech v případě, že byla po 2 cyklech pozorována alespoň minimální odpověď ( $\geq 25\%$  redukce velikosti dvojdímenzionálně měřeného nádoru). Na konci chemoterapie, po minimální přestávce 4 týdnů a maximální přestávce 7 týdnů, podstoupili pacienti, jejichž onemocnění neprogradovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66-70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresse (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi,  $p = 0,0042$  (medián OS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28% snížením rizika mortality,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

\*\*Log-rank test

\*\*\*Chi-square test

*Parametry kvality života*

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

#### *Parametry klinického přínosu*

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

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

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX 324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1, randomizováni do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, podanou jako 30minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny do celkem 3 cyklů. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, dostali chemoradioterapii (CRT) podle protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni dostali cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> v 30minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluorouracilu (F) 1 000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogradovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy). Kdykoliv po ukončení chemoradioterapie (CRT) bylo možno zvážit operaci primárního nádoru a/nebo krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl studie, celkové přežití, (OS), byl významně delší (log-rank test,  $p = 0,0058$ ) v rameni s docetaxelem, než v rameni PF (medián OS: 70,6 versus 30,1 měsíců), s 30% redukcí rizika smrti v porovnání s PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% CI = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cíl, doba do progresu (PFS) prokázal 29% redukcí rizika progresu nebo smrti a 22měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto bylo opět statisticky významné, HR 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test  $p = 0,004$ . Výsledky účinnosti jsou uvedeny v následující tabulce.

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

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

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

\*nepřizpůsobený log-rank test

\*\*nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

\*\*\*Chi-square test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA – neuvádí se

Pediatrická populace

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20-115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá tříkomentovému farmakokinetickému modelu s poločasů fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

### Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednoduhoduhovuhou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu plazmatické hladiny 3,7 µg/ml spolu s odpovídající plochou pod křivkou (AUC) 4,6 h.µg/ml. Střední hodnoty celotělové clearance byly 21 l/h/m<sup>2</sup> a distribuční objem v ustáleném stavu 113 l. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % na proteiny plazmy.

### Eliminace

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

#### Zvláštní populace

##### *Věk a pohlaví*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Retence tekutin*

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

#### Kombinovaná léčba

##### *Doxorubicin*

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

##### *Kapecitabin*

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

##### *Cisplatina*

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

##### *Cisplatinu a 5-fluorouracil*

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

##### *Prednison a dexametazon*

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

##### *Prednison*

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.



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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Lahvička s koncentrátem

Polysorbát 80

Bezvodý ethanol

#### Lahvička s rozpouštědlem

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

- jednu injekční lahvičku koncentrátu a
- jednu injekční lahvičku rozpouštědla.
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml lahvička koncentrátu pro infuzní roztok  
Lahvička 15 ml z čirého skla Typu I s brombutylovou gumovou zátkou a odtrhávacím (flip-off) víčkem.

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

- Lahvička s rozpouštědlem

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

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 5,12 ml vody pro injekci (plnicí objem: 6,29 ml). Přidáním celého objemu lahvičky s rozpouštědlem k obsahu lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml je zaručena koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

### Příprava k intravenóznímu podání

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

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

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

Vstříkněte celý obsah injekční stříkačky do odpovídající lahvičky Docetaxel Teva.

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

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

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

#### b) Příprava infuzního roztoku

Požadovaná dávka docetaxelu pro pacienta může vyžadovat více než 1 lahvičku s premixem. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg, aspirujte za aseptických podmínek kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou odpovídající objemu premixu, obsahující koncentraci docetaxelu 10 mg/ml z odpovídajícího počtu lahviček s premixem. Například dávka 140 mg docetaxelu vyžaduje 14 ml roztoku premixu.

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

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

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

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

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/09/611/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. ledna 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 14. července 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

Léčivý přípravek již není registrován

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Léčivý přípravek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 20 mg/0,72 ml

### 1. NAZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
docetaxelum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Koncentrát:

polysorbát 80, bezvodý ethanol (pro další informace čtěte příbalovou informaci).

Rozpouštědlo:

voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Jedno balení obsahuje:

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

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

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

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

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



**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

Lahvičku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/611/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

Léčivý přípravek již není registrován

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – KONCENTRÁT 20 mg/0,72 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxelum  
Intravenózní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

0,72 ml (náplň: 0,88 ml)

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – ROZPOUŠTĚDLO 20 mg/0,72 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

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

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA – 80 mg/2.88 ml**

### 1. NAZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
docetaxelum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Koncentrát:

polysorbát 80, bezvodý ethanol (pro další informace čtěte příbalovou informaci).

Rozpouštědlo:

voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Jedno balení obsahuje:

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

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

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

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

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

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

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

Lahvičku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/611/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

Léčivý přípravek již není registrován

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – KONCENTRÁT 80 mg/2,88 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxelum  
Intravenózní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

2,88 ml (náplň: 3,40 ml)

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU – ROZPOUŠTĚDLO 80 mg/2,88 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK**

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

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok docetaxelum

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

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

#### Co naleznete v této příbalové informaci:

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

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

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

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

- Při léčbě pokročilého nádoru prsu může být Docetaxel Teva podáván buď samotný nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- Při léčbě časného nádoru prsu s postižením nebo bez postižení lymfatických uzlin může být Docetaxel Teva podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- Při léčbě nádoru plic může být Docetaxel Teva podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.
- Při léčbě karcinomu prostaty je Docetaxel Teva podáván v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem.
- Při léčbě metastatického karcinomu žaludku je Docetaxel Teva podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.
- Při léčbě karcinomu hlavy a krku je Docetaxel Teva podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

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

##### NESMÍTE užívat Docetaxel Teva:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Docetaxel Teva (uvedenou v bodě 6).
- jestliže je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký.
- jestliže máte vážné postižení jater.

##### Upozornění a opatření

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

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

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

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

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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

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

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

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

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

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

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

Přípravek Docetaxel Teva obsahuje alkohol. Poradte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu. Viz také bod „Přípravek Docetaxel Teva obsahuje ethanol (alkohol)” uvedený níže.

### **Další léčivé přípravky a Docetaxel Teva**

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

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

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

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

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

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

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Teva nesmíte kojít.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem Docetaxel Teva, by neměli během léčby a ještě dalších 6 měsíců po ukončení léčby počítat dítě, a před léčbou by měli zvážit možnost konzervace spermatu, protože docetaxel může poškozovat mužskou plodnost.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Množství alkoholu v tomto přípravku může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřídte a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Přípravek Docetaxel Teva obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 181 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné lahvičce (25,1 % (hm.)). Množství alkoholu v jedné injekční lahvičce tohoto přípravku odpovídá 4,6 ml piva nebo 1,9 ml vína.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku pravděpodobně nebude mít účinky u dospělých a dospívajících, a jeho účinky u dětí pravděpodobně nebudou patrné. Může mít některé účinky u mladších dětí, např. pocit ospalosti.

Alkohol v tomto léčivém přípravku může změnit účinky jiných léků. Pokud užíváte jiné léky, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste závislý(á) na alkoholu, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

### **3. Jak se Docetaxel Teva používá**

Docetaxel Teva Vám bude podán zdravotním odborníkem.

#### **Obvyklé dávkování**

Dávka léku bude záviset na Vaší hmotnosti a na celkovém stavu. Váš lékař vypočítá Váš tělesný povrch ve čtverečních metrech (m<sup>2</sup>) a určí dávku léku, kterou dostanete.

#### **Způsob a cesta podání**

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

#### **Četnost podávání**

Infuzi budete dostávat zpravidla jedenkrát za 3 týdny.

Váš lékař může změnit dávku a četnost podávání v závislosti na Vašich krevních testech, celkovém stavu a léčebné odpovědi na Docetaxel Teva. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění, horečky a dejte mu výsledky svých krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

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

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

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

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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

V období mezi jednotlivými infuzemi přípravku Docetaxel Teva se mohou objevit následující nežádoucí účinky a jejich frekvence se může lišit podle kombinace léčiv, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů a svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka
- otékání způsobené porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- zvýšená nosní sekrece, zánět krku a nosu, kašel

- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjem, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů: ve většině případů se normální růst zpravidla obnoví. V některých případech byla pozorována trvalá ztráta vlasů (frekvence není známa).
- zarudnutí nebo otok dlaní a chodidel, které může vést k olupování kůže (toto se může také objevit na pažích, obličeji nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které se později mohou odlučovat
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vynechání menstruace
- otékání rukou, chodidel, nohou
- únava; nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek hmotnosti
- infekce horních cest dýchacích.

**Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):**

- kandidóza úst
- dehydratace
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácivost
- zvýšená hladina jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi

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

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

**Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob):**

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

**Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit):**

- intersticiální plicní nemoc (zánět plic způsobující kašel a potíže s dýcháním. Zánět plic se může také vyskytnout v případech, kdy léčba docetaxelem probíhá současně s radioterapií)
- pneumonie (plicní infekce)
- fibróza plic (zajizvení a ztlustění tkáně plic s dušností)
- rozmazané vidění v důsledku otoku oční sítnice (tzv. cystoidní makulární otok)
- pokles hladiny sodíku a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů)
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře.
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce

- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů
- akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku, a které vedou k příznakům, jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

### Hlášení nežádoucích účinků

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

## 5. Jak Docetaxel Teva uchovávat

### Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekčních lahvičkách za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co obsahuje injekční lahvička s koncentrátem Docetaxel Teva:

- Léčivou látkou je docetaxelum. Jedna lahvička přípravku Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát obsahuje 20 mg docetaxelu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80 a 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu (viz bod 2).

### Co obsahuje injekční lahvička s rozpouštědlem:

Voda pro injekci.



**Jak Docetaxel Teva vypadá a co obsahuje toto balení:**

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

Jedno balení obsahuje:

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

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

**Výrobce:**

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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvija  
Tel: +371 67 323 666

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

## **NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml KONCENTRÁTU A ROZPOUŠTĚDLA PRO INFUZNÍ**

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

### **1. SLOŽENÍ**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok je čirý, viskózní, žlutý až žlutohnědý roztok obsahující docetaxel v koncentraci 27,73 mg/ml v polysorbátu 80. Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva je voda pro injekci.

### **2. BALENÍ PŘÍPRAVKU**

Docetaxel Teva se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku přípravku Docetaxel Teva (20 mg/0,72 ml) a jednu injekční lahvičku s odpovídajícím rozpouštědlem pro Docetaxel Teva.

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

#### **2.1. Injekční lahvička přípravku Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:**

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

#### **2.2. Injekční lahvička s rozpouštědlem pro Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:**

- Injekční lahvička s rozpouštědlem pro Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml má obsah 6 ml, je z čirého skla a je opatřena brombutylovým gumovým uzávěrem a odtrhacím víčkem (flip-off cap).
- Složení rozpouštědla pro Docetaxel Teva je voda pro injekci.
- Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,28 ml vody pro injekci (plnicí objem: 1,71 ml). Přidáním celého obsahu lahvičky rozpouštědla k obsahu lahvičky přípravku Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrátu pro infuzní roztok se zajistí koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

### **3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ**

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

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

## **4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ**

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

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

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

### **4.2. Příprava infuzního roztoku**

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

## 5. LIKVIDACE

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

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok docetaxelum

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

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

#### Co naleznete v této příbalové informaci:

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

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

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

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

- Při léčbě pokročilého nádoru prsu může být Docetaxel Teva podáván buď samotný nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo kapecitabinem.
- Při léčbě časného nádoru prsu s postižením nebo bez postižení lymfatických uzlin může být Docetaxel Teva podáván v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem.
- Při léčbě nádoru plic může být Docetaxel Teva podáván buď samotný nebo v kombinaci s cisplatinou.
- Při léčbě karcinomu prostaty je Docetaxel Teva podáván v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem.
- Při léčbě metastatického karcinomu žaludku je Docetaxel Teva podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.
- Při léčbě karcinomu hlavy a krku je Docetaxel Teva podáván v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem.

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

##### NESMÍTE užívat Docetaxel Teva:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na docetaxel nebo na kteroukoli další složku přípravku Docetaxel Teva (uvedenou v bodě 6).
- jestliže je počet Vašich bílých krvinek příliš nízký.
- jestliže máte vážné postižení jater.

#### Upozornění a opatření

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

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

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

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

Informujte svého lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud máte problémy se srdcem.

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

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

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

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

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

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

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

Přípravek Docetaxel Teva obsahuje alkohol. Poradte se se svým lékařem, pokud jste závislý(á) na alkoholu. Viz také bod „Přípravek Docetaxel Teva obsahuje ethanol (alkohol)” uvedený níže.

### **Další léčivé přípravky a Docetaxel Teva**

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

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

## **Těhotenství, kojení a plodnost**

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

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

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

V průběhu léčby přípravkem Docetaxel Teva nesmíte kojit.

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

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Množství alkoholu v tomto přípravku může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Můžete pocítit nežádoucí účinky tohoto přípravku, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neříďte a neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

## **Přípravek Docetaxel Teva obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 723 mg alkoholu (bezvodého ethanolu) v jedné lahvičce (25,1 % (hm.)). Množství alkoholu v jedné injekční lahvičce tohoto přípravku odpovídá 18,3 ml piva nebo 7,6 ml vína.

Množství alkoholu v tomto léčivém přípravku pravděpodobně nebude mít účinky u dospělých a dospívajících, a jeho účinky u dětí pravděpodobně nebudou patrné. Může mít některé účinky u mladších dětí, např. pocit ospalosti.

Alkohol v tomto léčivém přípravku může změnit účinky jiných léků. Pokud užíváte jiné léky, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste závislý(á) na alkoholu, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

## **3. Jak se Docetaxel Teva používá**

Docetaxel Teva Vám bude podán zdravotním odborníkem.

### **Obvyklé dávkování**

Dávka léku bude záviset na Vaší hmotnosti a na celkovém stavu. Váš lékař vypočítá Váš tělesný povrch ve čtverečních metrech (m<sup>2</sup>) a určí dávku léku, kterou dostanete.

### **Způsob a cesta podání**

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

### **Četnost podávání**



Infuzi budete dostávat zpravidla jedenkrát za 3 týdny.

Váš lékař může změnit dávku a četnost podávání v závislosti na Vašich krevních testech, celkovém stavu a léčebné odpovědi na Docetaxel Teva. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění, horečky a dejte mu výsledky svých krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

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

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

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

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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

V období mezi jednotlivými infuzemi přípravku Docetaxel Teva se mohou objevit následující nežádoucí účinky a jejich frekvence se může lišit podle kombinace léčiv, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anémie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů a svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka
- otékání způsobené porušeným odtokem lymfy
- dušnost
- zvýšená nosní sekrece, zánět krku a nosu, kašel

- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjem, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů: ve většině případů se normální růst zpravidla obnoví. V některých případech byla pozorována trvalá ztráta vlasů (frekvence není známa).
- zarudnutí nebo otok dlaní a chodidel, které může vést k olupování kůže (toto se může také objevit na pažích, obličeji nebo na těle)
- změna barvy nehtů, které se později mohou odlučovat
- bolest svalů, bolest zad nebo kostí
- změna nebo vynechání menstruace
- otékání rukou, chodidel, nohou
- únava; nebo příznaky podobné chřipce
- přírůstek nebo úbytek hmotnosti
- infekce horních cest dýchacích.

#### **Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):**

- kandidóza úst
- dehydratace
- závratě
- poruchy sluchu
- pokles krevního tlaku, nepravidelná nebo zrychlená srdeční akce
- selhání srdce
- zánět jícnu
- sucho v ústech
- obtížné nebo bolestivé polykání
- krvácivost
- zvýšená hladina jaterních enzymů (proto je potřeba pravidelně provádět krevní testy)
- nárůst hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles draslíku, vápníku a/nebo fosfátů v krvi

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

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

#### **Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob):**

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

#### **Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit):**

- intersticiální plicní nemoc (zánět plic způsobující kašel a potíže s dýcháním. Zánět plic se může také vyskytnout v případech, kdy léčba docetaxelem probíhá současně s radioterapií)
- pneumonie (plicní infekce)
- fibróza plic (zajizvení a ztlustění tkáně plic s dušností)
- rozmazané vidění v důsledku otoku oční sítnice (tzv. cystoidní makulární otok)
- pokles hladiny sodíku a/nebo hořčíku v krvi (poruchy rovnováhy elektrolytů)
- ventrikulární arytmie nebo ventrikulární tachykardie (projevující se jako nepravidelný a/nebo rychlý tlukot srdce, závažná dušnost, závratě, a/nebo mdloby). Některé z těchto příznaků mohou být závažné. Pokud některý z těchto příznaků nastane, ihned kontaktujte lékaře
- reakce v místě vpichu, kde se vyskytla předchozí reakce

- non-Hodgkinův lymfom (rakovina postihující imunitní systém) a další druhy rakoviny se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou
- Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (puchýře, odlupování kůže nebo krvácení kůže na kterémkoliv místě (včetně rtů, očí, úst, nosu, genitálií, dlaní nebo chodidel) s výskytem vyrážky nebo bez ní. Můžete také zároveň pociťovat příznaky podobné chřipce, jako horečku, zimnici nebo bolest svalů
- akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (červená, šupinatá rozsáhlá vyrážka s boulemi pod oteklou kůží (včetně kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku, a které vedou k příznakům, jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

### Hlášení nežádoucích účinků

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

## 5. Jak Docetaxel Teva uchovávat

### Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekčních lahvičkách za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

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

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

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co obsahuje injekční lahvička s koncentrátem Docetaxel Teva:

- Léčivou látkou je docetaxelum. Jedna lahvička přípravku Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát obsahuje 80 mg docetaxelu. Jeden ml koncentrátu obsahuje 27,73 mg docetaxelu.
- Pomocnými látkami jsou polysorbát 80 a 25,1 % (hm.) bezvodého ethanolu (viz bod 2).

### Co obsahuje injekční lahvička s rozpouštědlem:

Voda pro injekci.

**Jak Docetaxel Teva vypadá a co obsahuje toto balení:**

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

Jedno balení obsahuje:

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

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2013 GA Haarlem  
Nizozemsko

**Výrobce:**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

## **NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ PŘÍPRAVKU DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml KONCENTRÁTU A ROZPOUŠTĚDLA PRO INFUZNÍ ROZTOK**

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

### **1. SLOŽENÍ**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok je čirý, viskózní, žlutý až žlutohnědý roztok obsahující docetaxel v koncentraci 27,73 mg/ml v polysorbátu 80. Rozpouštědlo pro Docetaxel Teva je voda pro injekci.

### **2. BALENÍ PŘÍPRAVKU**

Docetaxel Teva se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku přípravku Docetaxel Teva (80 mg/2,88 ml) a jednu injekční lahvičku s odpovídajícím rozpouštědlem pro Docetaxel Teva.

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

#### **2.1 Injekční lahvička přípravku Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:**

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

#### **2.2 Injekční lahvička s rozpouštědlem pro Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:**

- Injekční lahvička s rozpouštědlem pro Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml má obsah 15 ml, je z čirého skla a je opatřena brombutylovým gumovým uzávěrem a odtrhávacím víčkem (flip-off cap).
- Složení rozpouštědla pro Docetaxel Teva je voda pro injekci.
- Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 5,12 ml vody pro injekci (plnicí objem: 6,29 ml). Přidáním celého obsahu lahvičky rozpouštědla k obsahu lahvičky Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrátu pro infuzní roztok se zajistí koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

### **3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ**

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

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

#### **4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ**

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

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

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

##### **4.2. Příprava infuzního roztoku**

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

## 5. LIKVIDACE

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

Léčivý přípravek již není registrován