

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková injekční lahvička TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát obsahuje docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu) v množství odpovídajícím 20 mg docetaxelu. Viskózní roztok obsahuje 40 mg/ml docetaxelu.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna jednodávková injekční lahvička rozpouštědla obsahuje 13 % (hm.) 95% obj. ethanolu ve vodě pro injekci (252 mg 95% obj. 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

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

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

### Karcinom prostaty

TAXOTERE v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty.

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem 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

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Použití docetaxelu by mělo být omezeno 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 užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje jeden den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4).

U metastatického kastračně 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 jednohodinové infuzi jednou za 3 týdny.

### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaného v jednohodinové 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 1250 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 doporučena 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). Dále pak 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity, 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 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě 1-hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluoruracilu 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 neresekabilním nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán), je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30-minutová až 3 hodinová infuze, následovaná 5-fluoruracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den, 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-fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1500$  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> 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> reaguje pacient stejně, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných s karcinomem prsu, kterým bude podávána adjuvantní léčba docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být snížena dávka docetaxelu na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následujících cyklech (viz body 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 ne-hematologickou 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-fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě 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 epizodám 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  $> 1500$  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-fluoruracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávky
Průjem stupně 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.
Stomatitida/mukositida stupeň 3	První epizoda: zredukujte dávku 5-FU o 20%. Druhá epizoda: ve všech následujících cyklech přestaňte podávat pouze 5-FU. Třetí epizoda: zredukujte dávku docetaxelu o 20%.
Stomatitida/mukositida 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-fluoruracilu se řiďte příslušným souhrnem údajů o přípravku.

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

#### Zvláštní skupiny:

##### Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických údajů s léčbou 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 současného zvýšení 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. O nemocných s jaterním poškozením léčených docetaxelem v kombinaci nejsou k dispozici žádné údaje.

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x ULN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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.

##### Pediatrická populace

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

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

##### Starší pacienti

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

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

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1500$  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-fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba uvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek s karcinomem prsu, kterým je podávána adjuvantní terapie TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC mají být pečlivě monitorovány (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 přerušování 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. Včasná zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/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 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-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x ULN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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 je nemocná kandidátkou léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měla by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé 3 měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

## Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

### Komplikovaná neutropenie

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

### Gastrointestinální reakce

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

### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

### Pacientky s pozitivními 4 a více uzlinami

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

### Starší pacienti

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

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

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

Ve studii s karcinomem prostaty bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence 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 karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem, 74 pacientů bylo ve věku 65 let nebo starší a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Incidence následujících nežádoucích účinků (všech stupňů): letargie, stomatitis, infekce na základě neutropenie s frekvencí  $\geq 10\%$  byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 13 % (hm.) 95% obj. ethanolu (alkohol), tj. až 252 mg 95% obj. ethanolu v jedné lahvičce s rozpouštědlem, což odpovídá 6 ml piva nebo 2,6 ml vína.

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

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

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

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může 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

##### Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

##### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický. 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.

##### Kojení

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

### Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně 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:

- 1312 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 (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (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), terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla reverzibilní a nebyla kumulativní; střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 7 dní a střední doba trvání těžké neutropenie ( $< 500$  buněk/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 zpravidla vyskytly během několika minut po zahájení infuze docetaxelu a obvykle byly mírné až středně závažné. Nejčastěji hlášené symptomy byly: návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit tlaku na hrudi, bolest zad, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou či erytémem (viz bod 4.4).

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Byly pozorovány reverzibilní kožní reakce vesměs hodnocené jako mírné až středně těžké. Reakce byly charakterizovány vyrážkou včetně lokalizovaných erupcí zejména na nohou a rukou (včetně syndromu těžkých rukou a nohou), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly zaznamenány těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které 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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u karcinomu prsu

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</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 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká 0,2 %); bolest břicha (těžká 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké 0,3 %)	Esofagitida (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 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %);	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 tkáň*

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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic.

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná 12,4 %); Retence tekutin (závažná 0,8 %); Bolest	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (<2 %)

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

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



MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou u nemalobuněčného karcinomu plic.

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); Anemie (G3/4: 6,9 %); Trombocytopenie (G4:0,5 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

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

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Anemie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie; (G3/4: 0,6 %); Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní 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 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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

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

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
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 tkáň	Alopecie (G3: 3 %) <sup>a</sup> Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	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 (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (přetrvávající <3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA);		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

#### *Poruchy nervového systému*

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní 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 TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání (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 tkáň*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu*

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

pacientek (11,7 %) ze skupiny FAC. Ve studii GEICAM 9805 se vyskytla amenorea během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě u 18 pacientek (3,4 %) ve skupině TAC a u 5 pacientek (1,0 %) ve skupině FAC. Na konci období sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) amenorea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

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

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

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

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

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

#### *Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom*

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukemie 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 leukemie u 1 pacientky z 532 pacientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

#### *Neutropenické komplikace*

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



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

	<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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená slzivost (G3/4: 0 %)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

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

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)		
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 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Záněť spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 reakce v místě aplikace	Letargie, ( G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek 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 známa) 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 precitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infuze reverzibilní. Vzácně byly zaznamenány případy slzení s konjunktivitidou nebo bez ní a případy obstrukce slzných kanálků s výrazně zvýšeným slzením. U pacientů léčených docetaxelem byly hlášeny případy cystoidního makulárního otoku (CMO).

### *Poruchy ucha a labyrintu*

Ve vzácných případech 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 známa).

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 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 předcházela periferní lymfédem. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

### *Poruchy ledvin a močových cest*

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

### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Vzácně byla zaznamenána „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 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, kód ATC: L01CD02.

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

*In vitro* byla u docetaxelu v klonovacích testech zjištěna cytotoxicita vůči různým myším a lidským nádorovým buněčným 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" rezistence. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Karcinom prsu

*TAXOTERE 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 1491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno

TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluoruracilem 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 jednod hodinové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u nemocných s komplikovanou neutropenií (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Nemocné v rameni TAC dostávaly antibiotickou profylaxi – ciprofloxacín 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 pozitivními 4 a více uzlinami nebyl statisticky významný z hlediska DFS a OS, nebyl při konečné analýze plně potvrzen pozitivní poměr prospěch/riziko kombinace TAC u pacientek s pozitivními 4 a více uzlinami.

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

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

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
<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 rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

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

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

Celkem 1060 pacientek bylo randomizováno buď do skupiny léčené přípravkem TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientek v léčebné skupině TAC), nebo do skupiny léčené doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> a následně fluoruracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientek v léčebné skupině FAC), v rámci adjuvantní léčby operabilního karcinomu prsu s negativními uzlinami a vysokým rizikem relapsu podle kritérií St. Gallen 1998 (velikost nádoru > 2 cm a/nebo negativní ER a PR a/nebo vysoký histologický/jaderný stupeň (stupeň 2 až 3) a/nebo věk < 35 let). Oba léčebné režimy byly

podávány jednou za 3 týdny celkem v 6 cyklech. TAXOTERE byl podáván v 1-hodinové infuzi, všechny ostatní léčivé přípravky byly podávány intravenózně v den 1 jednou za 3 týdny. Primární profylaxe G-CSF byla povinná v léčebné skupině TAC po randomizaci 230 pacientek. U pacientek, které dostávaly primární profylaxi G-CSF, se snížila incidence neutropenie 4. stupně, febrilní neutropenie a neutropenické infekce (viz bod 4.8). V obou léčebných skupinách po posledním cyklu chemoterapie dostávaly pacientky s nádory ER+ a/nebo PgR+ tamoxifen 20 mg jednou denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla podávána podle postupů zavedených ve zúčastněných zdravotnických zařízeních a byla podávána u 57,3 % pacientek, které dostávaly TAC a u 51,2 % pacientek, které dostávaly FAC.

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

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

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

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

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

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

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika*	95% CI
<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 hormonálních receptorů</b>			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
<b>Velikost nádoru</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 stupně “nehodnoceno”)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Stav menopauzy</b>			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1
Post-menopauzální	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Poměr rizika (TAC/FAC)</b>	
<b>Podskupiny</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>hodnota p</b>
Vyhovuje relativní indikaci 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-fluoruracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

#### *TAXOTERE 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 předlčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

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

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

#### *TAXOTERE 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 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 ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVEF o ≥ 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.

#### *TAXOTERE 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 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-ne)	22.1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

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

### *TAXOTERE 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 (1250 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*

#### *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.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové 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 jednodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m<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 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS)  $\geq 60$  % 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:

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

<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 přerušení (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) <b>95 % CI</b>	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,76 (0,62-0,92) 0,005
Medián přežití bez selhání <sup>b</sup> (měsíce) <b>95 % CI</b>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,66 (0,57-0,76) < 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 potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

### Studie CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/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 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

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

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

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
<b>95 % CI</b>	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 kastročně 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 progresu <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 kastročně 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 adenokarcinomem 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-fluoruracilem (F) (1000 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v den 1) a 5-fluoruracilem (1000 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>Cílová hodnota</b>	<b>TCF</b> n= 221	<b>CF</b> n = 224
Medián TTP (měsíce) (95 %CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95 %CI) *p-hodnota	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95 %CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Podíl rizika (95 %CI) *p-hodnota	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Poměr celkové odpovědi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-value	0,0106	
Progresivní onemocnění jako nejlepší celková odpověď (%)	16,7	25,9

\* Nestratifikovaný log rank test

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

Analýza aktualizace doby přežití provedená a 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 (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/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 neprogredovala, 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) 1000 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 neprogredovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena



buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66 – 70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi 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 větví,  $p = 0,0042$  (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 větví (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chí-kvadrát test

*Parametry kvality života*

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

*Parametry klinického přínosu*

Hodnotící škála pro 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 (TAX324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 randomizováno do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 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 30-minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogrezovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy).

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

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

<b>Cílová hodnota</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) *p - hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Poměr rizika: (95 % CI) **p - hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p -hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 %CI) ***p - hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

\*\*\*Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se

Pediatrická populace

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednodílnou 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.

#### *Cisplatina a 5-fluoruracil*

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluoruracilu 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

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je genotoxický aneugenním mechanismem v mikronukleolárním testu *in vitro* a v testu aberace chromozómů na buňkách CHO-K1 a v mikronukleolárním testu *in vivo* u myší. 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

Injekční lahvička s koncentrátem:  
Polysorbát 80  
Kyselina citronová.

Injekční lahvička s rozpouštědlem:  
Ethanol 95%  
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

- 2 roky.
- Roztok premixu: Roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu 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).
- Infuzní roztok: Infuzní roztok je nutno použít během 4 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C nebo pod 2 °C.  
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 s blistrem obsahuje:

- jednu jednodávkovou injekční lahvičku koncentrátu a
- jednu jednodávkovou injekční lahvičku rozpouštědla.

#### Injekční lahvička s koncentrátem pro infuzní roztok TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

Injekční lahvička o objemu 7 ml z čírého skla třídy I opatřena zeleným odtrhovacím víčkem.

Tato injekční lahvička obsahuje 0,5 ml roztoku docetaxelu v polysorbátu 80 o koncentraci 40 mg/ml (plnicí objem 24,4 mg/0,61 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje přípravku TAXOTERE, 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 TAXOTERE je minimální aspirovaný objem 2 ml roztoku premixu s obsahem docetaxelu 10 mg/ml, což odpovídá udávanému množství 20 mg/0,5 ml na lahvičku.

#### Injekční lahvička s rozpouštědlem

Injekční lahvička o obsahu 7 ml z čirého skla typu I opatřena průhledným bezbarvým odtrhávacím víčkem.

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,5 ml 13 % (hm.) roztoku ethanolu 95 % ve vodě pro injekci (plnicí objem 1,98 ml). Přidáním celého objemu lahvičky s rozpouštědlem k obsahu lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok TAXOTERE 20 mg/0,5 ml je zaručena koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

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

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

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

#### Příprava k intravenóznímu podání

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

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

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

Vstříknete celý obsah injekční stříkačky do odpovídající lahvičky TAXOTERE.

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 (pod 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 (pod 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 vstříknete do 250 ml infuzního vaku nebo lahve, obsahující buď 5 % roztok glukosy nebo 0,9 % injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

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 TAXOTERE je třeba použít v průběhu 4 hodin. Podává se intravenózně za aseptických podmínek v jednorázové infuzi při pokojové teplotě (pod 25 °C) a normálních světelných podmínkách.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba roztok premixu i infuzní roztok TAXOTERE 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**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/001

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

Datum první registrace: 27. listopadu 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 24. ledna 2006

## **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

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková injekční lahvička TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát obsahuje docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu) v množství odpovídajícím 80 mg docetaxelu. Viskózní roztok obsahuje 40 mg/ml docetaxelu.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna jednodávková injekční lahvička rozpouštědla obsahuje 13 % (hm.) 95% obj. ethanolu ve vodě pro injekci (932 mg 95% obj. 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

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

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

### Karcinom prostaty

TAXOTERE v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty.

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem 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

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Použití docetaxelu by mělo být omezeno 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 užít, pokud není kontraindikována, premedikaci sestávající z perorálního kortikosteroidu, jako například dexametazon 16 mg denně (to je 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů počínaje 1 den před aplikací docetaxelu (viz bod 4.4).

U metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty je vzhledem na současné 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 jednohodinové infuzi jednou za 3 týdny.

### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaného v jednohodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid 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 doporučena 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 doporučena 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 doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1250 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 doporučena 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). Dále pak 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> za den podáván formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity, 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 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 doporučena dávka TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě 1-hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluoruracilu 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 neresekabilním nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán), je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30-minutová až 3 hodinová infuze, následovanou 5-fluoruracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den, 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-fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1500$  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> 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> reaguje pacient stejně, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných s karcinomem prsu, kterým bude podávána adjuvantní léčba docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být snížena dávka docetaxelu na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následujících cyklech (viz body 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 ne-hematologickou 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 po té 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 po té 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-fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě 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 epizodám 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  $> 1500$  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-fluoruracilem (5-FU):

Toxicita	Úprava dávky
Průjem stupně 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.
Stomatitida a mukositida stupeň 3	První epizoda: zredukujte dávku 5-FU o 20 %. Druhá epizoda: ve všech následujících cyklech přestaňte podávat pouze 5-FU. Třetí epizoda: zredukujte dávku docetaxelu o 20 %.
Stomatitida a mukositida 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-fluoruracilu se řiďte souhrnem údajů o přípravku od výrobce.

V pivotních studiích u pacientů u kterých se vyskytla komplikovaná neutropénie (včetně prolongované neutropénie, febrilní neutropénie 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 s léčbou 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 současného zvýšení 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. O nemocných s jaterním poškozením léčených docetaxelem v kombinaci nejsou k dispozici žádné údaje.

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x ULN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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.

##### Pediatrická populace

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

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

##### Starší pacienti

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

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

#### 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 4.4 a 4.2).

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1500$  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-fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba uvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek s karcinomem prsu, kterým je podávána adjuvantní terapie TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC by měly být pečlivě monitorovány (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 přerušování 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 radiální pneumonitida. V případě nového výskytu nebo zhoršení plicních příznaků má být pacient pečlivě monitorován, neodkladně vyšetřen a léčen odpovídajícím způsobem. Doporučuje se přerušit léčbu docetaxelem, dokud není stanovena diagnóza. Včasně zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

### Pacienti s 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) doporučena 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 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-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x ULN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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 je nemocná kandidátkou léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měla by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé 3 měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

## Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

### Komplikovaná neutropenie

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

### Gastrointestinální reakce

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

### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

### Pacientky s pozitivními 4 a více uzlinami

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

### Starší pacienti

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

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

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

Ve studii s karcinomem prostaty bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence 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 karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem, 74 pacientů bylo ve věku 65 let nebo starší a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích účinků u starších pacientů vyšší. Incidence následujících nežádoucích účinků (všech stupňů): letargie, stomatitis, infekce na základě neutropenie s frekvencí  $\geq 10\%$  byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 13 % (hm.) 95% obj. ethanolu (alkohol), tj. až 932 mg 95% obj. ethanolu v jedné lahvičce s rozpouštědlem, což odpovídá 23 ml piva nebo 9,5 ml vína.

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

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



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

Množství alkoholu obsažené v tomto přípravku může 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, 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

### Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muži užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický. 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.

### Kojení

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

## Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně 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:

- 1312 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 (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (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), terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla reverzibilní a nebyla kumulativní; střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 7 dní a střední doba trvání těžké neutropenie ( $< 500$  buněk/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 zpravidla vyskytly během několika minut po zahájení infuze docetaxelu a obvykle byly mírné až středně závažné. Nejčastěji hlášené symptomy byly: návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit tlaku na hrudi, bolest zad, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou či erytémem (viz bod 4.4).

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Byly pozorovány reverzibilní kožní reakce vesměs hodnocené jako mírné až středně těžké. Reakce byly charakterizovány vyrážkou včetně lokalizovaných erupcí zejména na nohou a rukou (včetně syndromu těžkých rukou a nohou), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly zaznamenány těžké reakce, jako erupce s následným odlupováním kůže, které 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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u karcinomu prsu

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4:	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	8,9 %); Febrilní neutropenie		
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	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká 0,2 %); bolest břicha (těžká 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké 0,3 %)	Esofagitida (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 %)	
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 TAXOTERE 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 tkáň*

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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic.

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní 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 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná 12,4 %); Retence tekutin (závažná 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (<2 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida (G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou u nemalobuněčného karcinomu plic

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</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 senzoričká neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

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

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s kapecitabinem u karcinomu prsu

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

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

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 senzorická neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeusie (G3/4: 0 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Snížení funkce levé komory srdeční (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %); Průjem (G3/4: 1,2 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 senzorická neuropatie (≥G3: 2 %) <sup>a</sup> Bolest hlavy	Závrať

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
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 tkáň	Alopecie (G3: 3 %) <sup>a</sup> Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	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 (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0%)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2%)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0%)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (přetrvávající <3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA);		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

#### *Poruchy nervového systému*

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní 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 TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání (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 tkáň*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu*

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea 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) amenorhea 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 amenorhea 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) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

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

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

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

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

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

#### *Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom*

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukemie 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 leukemie u 1 pacientky z 532 pacientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

#### *Neutropenické komplikace*

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

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

	<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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená slzivost (G3/4: 0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7%); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7%); Exfoliace kůže (G3/4: 0%)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

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

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)		
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 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Záněť spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	



MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie, ( G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek 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 precitlivělosti. Tyto poruchy byly po ukončení infuze reverzibilní. Vzácně byly zaznamenány případy slzení s konjunktivitidou nebo bez ní a případy obstrukce slzných kanálků s výrazně zvýšeným slzením. U pacientů léčených docetaxelem byly hlášeny případy cystoidního makulárního otoku (CMO).

### *Poruchy ucha a labyrintu*

Ve vzácných případech 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 známa).

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 tkáň*

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, 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 předcházela periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

### *Poruchy ledvin a močových cest*

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

### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Vzácně byla zaznamenána „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 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, kód ATC: L01CD02.

#### Preklinická data

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Karcinom prsu

*TAXOTERE 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 1491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluoruracilem 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 zaznamenaní celkem 400 DFS případů, což znamenalo medián sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS příhodě anebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

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

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

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

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p=	Poměr rizik*	95% CI	p=
<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 rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika*	95% CI
<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 hormonálních receptorů</b>			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
<b>Velikost nádoru</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 stupně “nehodnoceno”)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Stav menopauzy</b>			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1
Post-menopauzální	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Poměr rizika (TAC/FAC) (95% CI)	hodnota p
<b>Podskupiny</b>				
Vyhovuje relativní indikaci 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 cyklofosamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin a cyklofosamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

*TAXOTERE 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 předlčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny. Třebaže primární cíl, celková léčebná odpověď, nebyl rozdílně ovlivněn (32 % vs. 25 %,  $p = 0,10$ ), docetaxel prodloužil medián doby do progresu (24,6 týdnů proti 15,6 týdnům,  $p < 0,01$ ) a medián přežití (15,3 měsíce vs. 12,7 měsíce,  $p = 0,03$ ). Při monoterapii docetaxelem bylo pozorováno více nežádoucích účinků stupně 3/4 (55,4 %) ve srovnání s paklitaxelem (23,0 %).

#### *TAXOTERE 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 rameni AC. 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)  $\geq 20\%$  (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVEF  $\geq 30\%$  (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.



### *TAXOTERE 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-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

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

### *TAXOTERE 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 jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabin (1250 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 jednorázové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ( $p = 0,0126$ ). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný);  $p = 0,0058$ . Doba do progresse onemocnění byla delší u kombinace docetaxel + kapecitabin ( $p < 0,0001$ ). Střední doba do progresse byla 186 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 128 dní (docetaxel samotný).

### *Nemalobuněčný karcinom plic*

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

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byla doba do progresse (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m<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.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli 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 cisplatinu 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 kastročně rezistentní karcinom prostaty

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

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

<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 přerušení (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) <b>95 % CI</b>	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,76 (0,62-0,92) 0,005
Medián přežití bez selhání <sup>b</sup> (měsíce) <b>95 % CI</b>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,66 (0,57-0,76) < 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 potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

### Studie CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/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 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

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

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

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
<b>95 % CI</b>	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 kastročně 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 progresu <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 kastročně 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 adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčeni 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-fluoruracilem (F) (1000 mg/m<sup>2</sup> denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> v den 1) a 5-fluoruracilem (1000 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>Cílová hodnota</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Medián TTP (měsíce) (95 %CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Podíl rizika (95 %CI) *p-hodnota	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medián přežití (měsíce) (95 %CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2letý předodhad (%)	18,4	8,8
Podíl rizika (95 %CI) *p-hodnota	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Poměr celkové odpovědi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-value	0,0106	
Progresivní onemocnění jako nejlepší celková odpověď (%)	16,7	25,9

\* Nestratifikovaný log rank test

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

Analýza aktualizace doby přežití provedená a 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 20 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 (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny ve fázi III multicentrické, otevřené, randomizované studii (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni buď docetaxelem 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 měřeném nádorovém objemu). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdny a nejdéle 7 týdnů, pacienti, u nichž nemoc neprogradovala, byli ozářeni. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> na den po dobu 5 dní. (TPF) nebo cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem 1000 mg/m<sup>2</sup> (PF) 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 neprogedovalo, 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 větví,  $p = 0,0042$  (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 větví (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chí-kvadrát test

*Parametry kvality života*

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

*Parametry klinického přínosu*

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

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

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 randomizováno do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti byly výhradně sledovány cíle 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 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 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 30-minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogrezovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy).

Kdykoliv po ukončení chemoradioterapie (CRT) bylo možno zvážit operaci primárního nádoru a/nebo krční disekci. Všichni pacienti ve studii v rameni s docetaxelem dostávali profylakticky antibiotika. Primární cíl studie, celkové přežití, (OS), byl významně delší (log-rank test,  $p = 0,0058$ ) v rameni s docetaxelem než v rameni PF (medián OS: 70,6 versus 30,1 měsíců), s 30% redukcí rizika smrti v porovnání s PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95 % confidence interval (CI) = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cíl, doba do progresu (PFS), prokázal 29% redukcí rizika progresu nebo smrti a 22 měsíční prodloužení mediánu doby do progresu (PFS) (35,5 měsíců po TPF a 13,1 po PF). Toto bylo opět statisticky signifikantní, 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 karcinodem hlavy a krku, SCCHN (Intent-to-Treat Analýza)

<b>Cílová hodnota</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) *p- hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Poměr rizika: (95 % CI) **p- hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95 % CI) ***p-hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 %CI) ***p- hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

\*\*\*Chí-kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky netrvá na povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TAXOTERE u karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prostaty, karcinomu žaludku a karcinomu hlavy a krku nezahrnujícího nasofaryngeální karcinom typu II a III méně diferencovaný pro všechny podskupiny pediatrické populace (viz bod 4.2 pro informace pediatrickém použití).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednodílnou 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.

#### *Cisplatina a 5-fluoruracil*

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluoruracilu 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

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je genotoxický aneugenním mechanismem v mikronukleolárním testu *in vitro* a v testu aberace chromozómů na buňkách CHO-K1 a v mikronukleolárním testu *in vivo* u myší. 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 poškodit samčí plodnost.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička s koncentrátem:

Polysorbát 80

Kyselina citronová.

Injekční lahvička s rozpouštědlem:

Ethanol 95%

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

- 3 roky.
- Roztok premixu: Roztok premixu obsahuje 10 mg/ml docetaxelu 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).
- Infuzní roztok: Infuzní roztok je nutno použít během 4 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C nebo pod 2 °C.

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 jednodávkovou injekční lahvičku koncentrátu a
- jednu jednodávkovou injekční lahvičku rozpouštědla.

#### Injekční lahvička s koncentrátem pro infuzní roztok TAXOTERE 80 mg/2 ml

Injekční lahvička o objemu 15 ml z čirého skla třídy I opatřena červeným odtrhávacím víčkem.

Tato injekční lahvička obsahuje 2 ml roztoku docetaxelu v polysorbátu 80 o koncentraci 40 mg/ml (plnicí objem 94,4 mg/2,36 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje přípravku TAXOTERE, 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 TAXOTERE je minimální aspirovaný objem 8 ml roztoku premixu s obsahem docetaxelu 10 mg/ml, což odpovídá udávanému množství 80 mg/2 ml na lahvičku.

#### Injekční lahvička s rozpouštědlem

Injekční lahvička o obsahu 15 ml z čirého skla typu I opatřena průhledným bezbarvým odtrhávacím víčkem.

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 6 ml 13 % (hm.) roztoku ethanolu 95% ve vodě pro injekci (plnicí objem 7,33 ml). Přidáním celého objemu lahvičky s rozpouštědlem k obsahu lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok TAXOTERE 80 mg/2 ml je zaručena koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

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

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

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

#### Příprava k intravenóznímu podání

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

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

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

Vstříkněte celý obsah injekční stříkačky do odpovídající lahvičky TAXOTERE.

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 (pod 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 (pod 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 vstříknete do 250 ml infuzního vaku nebo lahve, obsahující buď 5% roztok glukosy nebo 0,9 % injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

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 TAXOTERE je třeba použít v průběhu 4 hodin. Podává se intravenózně za aseptických podmínek v jednorázové infuzi při pokojové teplotě (pod 25 °C) a normálních světelných podmínkách.

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba roztok premixu i infuzní roztok TAXOTERE 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**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/002

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

Datum první registrace: 27. listopadu 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 24. ledna 2006

## **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

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (ve formě trihydrátu docetaxelu).

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

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 0,5 ml bezvodého ethanolu (395 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

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

### Karcinom prostaty

TAXOTERE v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty.

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem 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

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

### Dávkování

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

U metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty je při současném podávání 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 jednohodinové infuzi jednou za 3 týdny.

### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaná v jednohodinové 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 karcinomem prsu 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 úvodí infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1250 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 doporučena 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). Dále pak 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> za den podáván formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity 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 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 docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě 1-hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluoruracilu 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 neresekabilním nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30-minutová až 3 hodinová infuze, následovaná 5-fluoruracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den 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-fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup>.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů na  $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo k 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> 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> reaguje pacient stejně, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných, které měly pro karcinom prsu adjuvantní léčbu docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následujících cyklech (viz body 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 docetaxelu 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 ne-hematologickou 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 dávkou.
- Pokud se u nemocného podruhé objeví toxicita stupně 2 nebo poprvé toxicita stupně 3 kdykoliv v průběhu léčebného cyklu, je nutno následující cyklus odložit do ústupu projevů na stupeň 0-1 a poté pokračovat redukovanou dávkou docetaxelu 55 mg/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-fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud dojde i následně k epizodám 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 následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu  $> 1500$  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-fluoruracilem (5-FU):

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

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

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

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

### Zvláštní skupiny

#### Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických dat u docetaxelu 100 mg/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 >HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy >6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy.

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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

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

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

#### Starší pacienti

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

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

#### Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Pacienti s výchozím počtem neutrofilů < 1 500 buněk/mm<sup>3</sup>.

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

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1500$  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-fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba uvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek, které dostávají u karcinomu prsu adjuvantní terapii TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC by měly být pečlivě monitorovány (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 přerušování 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 projevu 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 radiální 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. Včasná zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/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) doporučena 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 6násobně vyššími než HHN nelze již doporučit žádné 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-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčených 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 je nemocný kandidátem léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měl by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

#### Pacientky s pozitivními 4 a více uzlinami

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

#### Starší pacienti

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

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

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

Ve studii s karcinomem prostaty bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence 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 karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze), léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem, 74 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích příhod u starších pacientů vyšší. Incidence následujících nežádoucích příhod (všech stupňů): letargie, stomatitida infekce na základě neutropenie s frekvencí  $\geq 10\%$  byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

#### Pomocné látky

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

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

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

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 léčivém 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, 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

### Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický. 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.

### Kojení

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

### Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně 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 léčivém 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:

- 1312 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 (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (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) a terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Pro kombinaci s trastuzumabem jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky (všech stupňů), které se vyskytly ve  $\geq 10$  %. 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 zpravidla vyskytly během několika minut po zahájení infuze docetaxelu a obvykle byly mírné až středně závažné. Nejčastěji hlášené symptomy byly: návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit tlaku na hrudi, bolest zad, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou či erytémem (viz bod 4.4).

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní 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 vzácně vedly k přerušení nebo ukončení léčby docetaxelem (viz body 4.2 a 4.4). Těžké poškození nehtů se vyznačuje hypo- nebo hyperpigmentací a někdy bolestí a onycholýzou.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
		G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 tkáň*

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

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Střední kumulativní dávka, při které bylo nutno léčbu přerušit, byla více než 1 000 mg/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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná:	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
	0,8 %; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (<2 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní 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 %); Stomatitida(G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); Zácpa		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 8,1 %); Retence tekutin (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou u nemalobuněčného karcinomu plic

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 TAXOTERE 100 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s trastuzumabem u karcinomu prsu

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Hematologická toxicita byla zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % - dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/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).

#### Srdeční poruchy

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

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

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

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

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 %)	



<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (≥G3: 2 %) <sup>a</sup> Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3: 3 %) <sup>a</sup> Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	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 (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (přetrvávající <3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA);		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

#### *Poruchy nervového systému*

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní 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 TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání (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 tkáň*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu*

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea 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) amenorhea 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 amenorhea 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) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

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

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

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

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

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

#### *Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom*

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukemie 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 leukemie u 1 pacientky z 532 pacientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

#### *Neutropenické komplikace*

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

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

	<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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená slzivost (G3/4: 0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7%); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7%); Exfoliace kůže (G3/4: 0%)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

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

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Záněť spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 reakce v místě aplikace	Letargie, ( G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek 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 kanálků s výrazně zvýšeným slzením. U pacientů léčených docetaxelem byly hlášeny případy cystoidního makulárního otoku (CMO).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Srdeční poruchy*

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

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 známa).

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 tkáň*

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

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

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

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Vzácně byla zaznamenána „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 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 několik zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida. Pacient 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, kód ATC: L01CD02.

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Karcinom prsu

*TAXOTERE 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 1491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75

mg/m<sup>2</sup> v jednodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluoruracilem 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 dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC.

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

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

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

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

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
<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 rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

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

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

Celkem 1060 pacientek bylo randomizováno buď do skupiny léčené přípravkem TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539

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

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

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

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

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

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

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

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika*	95% CI
<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 hormonálních receptorů</b>			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
<b>Velikost nádoru</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 stupně “nehodnoceno”)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Stav menopauzy</b>			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1
Post-menopauzální	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Poměr rizika (TAC/FAC) (95% CI)	hodnota p
<b>Podskupiny</b>				
Vyhovuje relativní indikaci 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-fluoruracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

*TAXOTERE 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 (9 %) byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycin C a vinblastin (12 mg/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 předléceni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

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

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

#### *TAXOTERE 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 odpovědi (overall response rate – ORR) bylo signifikantně vyšší v rameni AT než rameni AC, p = 0,009. ORR bylo 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) v rameni AT a 46,5 % (95 %CI: 39,8 – 53,2) v rameni AC.

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

#### *TAXOTERE 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-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

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

#### *TAXOTERE v kombinaci s kapecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek k léčbě docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabinem (1250 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*

##### *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.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v jednododinové 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 jednododinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/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 době do progresu a procentu odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

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

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

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

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

#### Karcinom prostaty

##### 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 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících léčebných skupin:

- 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:

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

†Stratifikovaný log rank test

\*Práh statistické významnosti = 0,0175

\*\*PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

#### Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

##### *studie STAMPEDE*

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

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/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) <b>95 % CI</b>	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,76 (0,62-0,92) 0,005
Medián přežití bez selhání <sup>b</sup> (měsíce) <b>95 % CI</b>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,66 (0,57-0,76) < 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 potvrzený opakovaním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

### Studie CHARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHARTED). 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 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

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

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

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
<b>95 % CI</b>	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 kastročně 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 progresu <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 prostaticky specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená pro dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

<sup>b</sup> Doba do kastročně 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 adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčeni 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-fluoruracilem (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-fluoruracilem (1000 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 cílem. Snížení rizika u progresu bylo

32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP ( $p = 0,0004$ ) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší ( $p = 0,0201$ ) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

#### Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

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

\* Nestratifikovaný log rank test

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

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

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

#### Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/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 nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 1000 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 neprogredovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí

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

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chí-kvadrát test

*Parametry kvality života*

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

*Parametry klinického přínosu*

Hodnotící škála pro 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 (TAX324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 randomizováno do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 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 30-minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogrezovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy).

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

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

<b>Cílová hodnota</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) *p - hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Poměr rizika: (95% CI) **p - hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95% CI) ***p -hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95% CI) ***p - hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 vypovídá ve prospěch kombinace docetaxel + cisplatin + fluoruracil

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

\*\*\*Chí kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se

Pediatrická populace

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednodílnou 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 AUC) ani vliv docetaxelu na farmakokinetiku významného metabolitu kapecitabinu 5'-DFUR.

#### *Cisplatina*

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

#### *Cisplatina a 5-fluoruracil*

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluoruracilu 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 prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80  
Ethanol  
Kyselina citronová

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

2 roky

#### Po otevření injekční lahvičky

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

#### Po přidání do infuzního vaku

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

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

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

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 7 ml obsahující 1 ml koncentráту je vyrobena z čirého skla třídy I a opatřena zeleným hliníkovým odtrhávacím víčkem a zeleným plastovým víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

### Příprava k intravenóznímu podání

#### Příprava infuzního roztoku

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

**TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.**

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

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, ponechte 5 minut před použitím stát požadované množství krabiček přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok při teplotě do 25 °C.

Požadovaná dávka přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku. Kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou 21G asepticky naberte odpovídající množství přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok.

### **Injekční lahvička přípravku TAXOTERE 20 mg/1 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.**

Požadovaný objem přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok musí být vstříknut jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahující buď 5 % roztok glukosy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

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

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

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

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok TAXOTERE 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**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/003

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

Datum první registrace: 27. listopadu 1995

Datum posledního prodloužení: 24. ledna 2006

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (ve formě trihydrátu docetaxelu).

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelu.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 2 ml bezvodého ethanolu (1,58 g).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

## KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

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

### Karcinom prostaty

TAXOTERE v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty.

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem 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

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

### Dávkování

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

U metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty je při současném podávání 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 jednohodinové infuzi jednou za 3 týdny.

### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaná v jednohodinové 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 karcinomem prsu 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 úvodí infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1250 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 doporučena 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). Dále pak 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> za den podáván formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity 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 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 docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě 1-hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluoruracilu 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 neresekabilním nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30-minutová až 3 hodinová infuze, následovaná 5-fluoruracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den 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-fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup>.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů na  $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo k 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> 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> reaguje pacient stejně, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných s karcinomem prsu, kterým bude podávána adjuvantní léčba docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být dávka docetaxelu snížena na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následujících cyklech (viz body 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 docetaxelu 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 ne-hematologickou 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 dávkou.
- Pokud se u nemocného podruhé objeví toxicita stupně 2 nebo poprvé toxicita stupně 3 kdykoliv v průběhu léčebného cyklu, je nutno následující cyklus odložit do ústupu projevů na stupeň 0-1 a poté pokračovat redukovanou dávkou docetaxelu 55 mg/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-fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud dojde i následně k epizodám 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 následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu  $> 1500$  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-fluoruracilem (5-FU):

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

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

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

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

### Zvláštní skupiny

#### Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických dat u docetaxelu 100 mg/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 >HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy >6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy.

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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.

#### Pediatrická populace

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

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

#### Starší pacienti

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

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

#### Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Pacienti s výchozím počtem neutrofilů < 1 500 buněk/mm<sup>3</sup>.

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



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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1500$  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-fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba uvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek s karcinomem prsu, kterým je podávána adjuvantní terapie TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC by měly být pečlivě monitorovány (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 přerušování 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 projevu 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. Včasně zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/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) doporučena 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 6násobně vyššími než HHN nelze již doporučit žádné 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-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčených 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 je nemocný kandidátem léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měl by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

#### Pacientky s pozitivními 4 a více uzlinami

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

#### Starší pacienti

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

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

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

Ve studii s karcinomem prostaty bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence 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 karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze), léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem, 74 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích příhod u starších pacientů vyšší. Incidence následujících nežádoucích příhod (všech stupňů): letargie, stomatitida infekce na základě neutropenie s frekvencí  $\geq 10\%$  byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

#### Pomocné látky

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

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

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

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, 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**

##### Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muže užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

##### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický. 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.

##### Kojení

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

##### Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně 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:

- 1312 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 (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (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) a terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Pro kombinaci s trastuzumabem jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky (všech stupňů), které se vyskytly ve  $\geq 10$  %. 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 zpravidla vyskytly během několika minut po zahájení infuze docetaxelu a obvykle byly mírné až středně závažné. Nejčastěji hlášené symptomy byly: návaly horka, vyrážka se svěděním nebo bez svědění, pocit tlaku na hrudi, bolest zad, dušnost a horečka nebo třesavka. Závažné reakce byly charakterizovány hypotenzí a/nebo bronchospasmem nebo generalizovanou vyrážkou či erytémem (viz bod 4.4).

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</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 %)		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Esofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 tkáň*

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

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Střední kumulativní dávka, při které bylo nutno léčbu přerušit, byla více než 1 000 mg/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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (<2 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %); Stomatitida(G3/4: 7,8 %); Průjem (G3/4: 6,2 %); Zvracení (G3/4: 5 %); 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 (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)

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

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</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 senzoričká neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %); Zvracení (G3/4: 7,6 %); Průjem (G3/4: 6,4 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Lokální reakce po podání; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

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

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

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi časté: Hematologická toxicita byla zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % - dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/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 sepsy byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

*Srdeční poruchy*

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

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

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

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

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 %)	

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (≥G3: 2 %) <sup>a</sup> Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3: 3 %) <sup>a</sup> Změny nehtu (G3: 1 %)	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	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 (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxicita (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (přetrvávající <3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA);		



MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

#### *Poruchy nervového systému*

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní 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 TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání (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 tkáň*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu*

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea 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) amenorhea 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 amenorhea 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) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

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

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

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

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

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

#### *Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom*

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukemie 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 leukemie u 1 pacientky z 532 pacientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

#### *Neutropenické komplikace*

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

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

	<b>Bez primární profylaxe G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primární profylaxí GM-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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená slzivost (G3/4: 0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

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

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 reakce v místě aplikace	Letargie, ( G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědívá vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek 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 precitlivlosti. Tyto poruchy byly po ukončení infuze reverzibilní. Vzácně byly zaznamenány případy slzení s konjunktivitidou nebo bez ní a případy obstrukce slzných kanálků s výrazně zvýšeným slzením. U pacientů léčených docetaxelem byly hlášeny případy cystoidního makulárního otoku (CMO).

### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

### *Srdeční poruchy*

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

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 známa).

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 tkáň*

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, 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 předcházela periferní lymfedém. Byly hlášeny případy výskytu trvalé alopecie (frekvence není známa).

### *Poruchy ledvin a močových cest*

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

### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Vzácně byla zaznamenána „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 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 několik zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida. Pacient 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, kód ATC: L01CD02.

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Karcinom prsu

*TAXOTERE 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 1491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75 mg/m<sup>2</sup> v jednohodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno



TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluoruracilem 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 – ciprofloxacín 500 mg p.o. dvakrát denně (nebo ekvivalent), po dobu deseti dní od pátého dne každého cyklu. V obou ramenech po ukončení chemoterapie nemocné s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC. Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo medián sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS příhodě anebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

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

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

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

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
<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 rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

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

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

Celkem 1060 pacientek bylo randomizováno buď do skupiny léčené přípravkem TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientek v léčebné skupině TAC), nebo do skupiny léčené doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> a následně fluoruracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pacientek v léčebné skupině FAC),

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

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

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

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

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

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

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

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika*	95% CI
<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 hormonálních receptorů</b>			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
<b>Velikost nádoru</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 stupně “nehodnoceno”)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Stav menopauzy</b>			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1
Post-menopauzální	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Poměr rizika (TAC/FAC) (95% CI)	hodnota p
<b>Podskupiny</b>				
Vyhovuje relativní indikaci 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 cyklofosamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin a cyklofosamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

*TAXOTERE 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 (9 %) byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycin C a vinblastin (12 mg/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 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

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

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

#### *TAXOTERE 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 odpovědi (overall response rate – ORR) bylo signifikantně vyšší v rameni AT než rameni AC, p = 0,009. ORR bylo 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) v rameni AT a 46,5 % (95 %CI: 39,8 – 53,2) v rameni AC.

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

#### *TAXOTERE 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-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

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

#### *TAXOTERE v kombinaci s kapecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek k léčbě docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabinem (1250 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*

##### *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.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli 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 době do progresu a procentu odpovědi v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

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

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

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

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

#### Karcinom prostaty

##### 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 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících léčebných skupin:

- 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:

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

†Stratifikovaný log rank test

\*Práh statistické významnosti = 0,0175

\*\*PSA: Prostatický specifický antigen

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

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

#### Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty studie STAMPEDE

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

- Standardní léčba + docetaxel 75 mg/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) <b>95 % CI</b>	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,76 (0,62-0,92) 0,005
Medián přežití bez selhání <sup>b</sup> (měsíce) <b>95 % CI</b>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,66 (0,57-0,76) < 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 potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

### Studie CHARTED

Bezpečnost a účinnost docetaxelu podávaného na počátku androgen-deprivační terapie (ADT) u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty byla hodnocena v randomizované Fázi III multicentrické studii (CHARTED). 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 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

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



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

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
<b>95 % CI</b>	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 kastročně 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 progresu <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 prostaticky specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená pro dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

<sup>b</sup> Doba do kastročně 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 adenokarcinomem 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-fluoruracilem (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-fluoruracilem (1000 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 cílem. Snížení rizika u progresu bylo

32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP ( $p = 0,0004$ ) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší ( $p = 0,0201$ ) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

#### Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

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

\* Nestratifikovaný log rank test

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

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

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

#### Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/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 nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 1000 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 neprogredovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí

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

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chí-kvadrát test

*Parametry kvality života*

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

*Parametry klinického přínosu*

Hodnotící škála pro 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 větvi. Skóre intenzity bolesti se během léčby zlepšilo u obou skupin a vykazovalo adekvátní zvládnutí bolesti.

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 randomizováno do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 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 30-minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogrezovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

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

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

<b>Cílová hodnota</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) *p - hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Poměr rizika: (95% CI) **p - hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95% CI) ***p -hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95% CI) ***p - hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 vypovídá ve prospěch kombinace docetaxel + cisplatin + fluoruracil

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

\*\*\*Chí kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se

Pediatrická populace

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá tříkompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednodílnou 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 AUC) ani vliv docetaxelu na farmakokinetiku významného metabolitu kapecitabinu 5'-DFUR.

#### *Cisplatina*

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

#### *Cisplatina a 5-fluoruracil*

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluoruracilu 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 prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80  
Ethanol  
Kyselina citronová

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

#### Po otevření injekční lahvičky

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

#### Po přidání do infuzního vaku

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

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

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

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 7 ml obsahující 4 ml koncentráту je vyrobena z čirého skla třídy I a opatřena fialovým hliníkovým odtrhávacím víčkem a fialovým plastovým víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

### Příprava k intravenóznímu podání

#### Příprava infuzního roztoku

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

**TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.**

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

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, ponechte 5 minut před použitím stát požadované množství krabiček přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok při teplotě do 25 °C.

Požadovaná dávka přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku. Kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou 21G asepticky naberte odpovídající množství přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok.

### **Injekční lahvička přípravku TAXOTERE 80 mg/4 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.**

Požadovaný objem přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok musí být vstříknut jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahující buď 5 % roztok glukosy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

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

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

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

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok TAXOTERE 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**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/004

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

Datum první registrace: 27. listopadu 1995

Datum posledního prodloužení: 24. ledna 2006

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu (ve formě trihydrátu docetaxelu).

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

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička s koncentrátem obsahuje 4 ml bezvodého ethanolu (3,16 g).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Koncentrát je světle žlutý až hnědožlutý roztok.

## KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

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

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

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

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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.

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

TAXOTERE 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

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

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

### Karcinom prostaty

TAXOTERE v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty.

TAXOTERE 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

TAXOTERE v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem 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

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

### Dávkování

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

U metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty je při současném podávání 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 jednohodinové infuzi jednou za 3 týdny.

### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě operabilního karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaná v jednohodinové 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 karcinomem prsu 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 úvodí infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1250 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 doporučena 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). Dále pak 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> za den podávaný formou 24hodinové kontinuální infuze po dobu 5 dní, počínaje koncem infuze cisplatinou. Léčba se opakuje každé tři týdny. Pacienti musí být před podáním cisplatinou premedikováni antiemetiky a náležitě hydratováni. Ke snížení rizika hematologické toxicity 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 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 docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> v podobě 1-hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> první den léčby, následované kontinuální infuzí 5-fluoruracilu 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 neresekabilním nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán) je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> podanou jako 30-minutová až 3 hodinová infuze, následovaná 5-fluoruracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den 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-fluoruracilu viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

### Úprava dávky v průběhu léčby

#### Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů  $\geq 1500$  buněk/mm<sup>3</sup>.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů na  $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup> po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo k 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> 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> reaguje pacient stejně, měla by být léčba ukončena.

#### Adjuvantní léčba karcinomu prsu

U nemocných s karcinomem prsu, kterým bude podávána adjuvantní léčba docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid (TAC), je zapotřebí uvážit primární profylaxi G-CSF. Pacientkám, které prodělaly febrilní neutropenii a/nebo neutropenickou infekci, by měla být snížena dávka docetaxelu na 60 mg/m<sup>2</sup> ve všech následujících cyklech (viz body 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 docetaxelu 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 ne-hematologickou 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-fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo k infekci na základě neutropenie, dávka docetaxelu by měla být snížena ze 75 na 60 mg/m<sup>2</sup>. Pokud dojde i následně k epizodám 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 následnými cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu  $> 1500$  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-fluoruracilem (5-FU):

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

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

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

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

### Zvláštní skupiny

#### Nemocní s poškozením jater

Na základě farmakokinetických dat u docetaxelu 100 mg/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 >HHN a/nebo hladinou ALT a AST > 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy >6násobek HHN nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nelze podávat mimo přísně odůvodněné případy.

V klíčové klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a 5-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x HHN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel 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.

#### Pediatrická populace:

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

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

#### Starší pacienti

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

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

#### Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Pacienti s výchozím počtem neutrofilů < 1 500 buněk/mm<sup>3</sup>.

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

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Hematologie

Nejčastějším nežádoucím účinkem docetaxelu je neutropenie. K největšímu poklesu počtu neutrofilů dochází v průměru 7 dnů po podání docetaxelu, tento interval však může být kratší u pacientů s předchozí intenzivní chemoterapií. U pacientů, kterým je podáván docetaxel, by se mělo provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům by se měl docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na  $\geq 1500$  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-fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientek léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacientky dostaly primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmenšení rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé febrilní neutropenie nebo neutropenické infekce) je třeba uvážit primární profylaxi G-CSF u pacientek s karcinomem prsu, kterým je podávána adjuvantní terapie TAC. Pacientky s léčebným režimem TAC by měly být pečlivě monitorovány (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 projevu a pečlivě sledováni. V případě výskytu známek a příznaků těchto nežádoucích účinků je nutné zvážit přerušování 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. Včasně zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Přínos opětovného zahájení léčby musí být důkladně zvážen.

### Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/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) doporučena 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 6násobně vyššími než HHN nelze již doporučit žádné 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-fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x HHN a bilirubinem > 1 x HHN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel by neměl být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poškozením jater léčených 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 je nemocný kandidátem léčby docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, měl by podstoupit vyšetření srdce. Srdeční funkce by dále měly být monitorovány v průběhu léčby (každé tři měsíce), což pomůže identifikovat nemocné, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení (viz bod 4.6).

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

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

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

##### Gastrointestinální reakce

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

##### Městnavé srdeční selhání (CHF)

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

#### Pacientky s pozitivními 4 a více uzlinami

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

#### Starší pacienti

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

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

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

Ve studii s karcinomem prostaty bylo léčeno docetaxelem jednou za 3 týdny 333 nemocných, z toho 209 nemocných bylo ve věku 65 let a více a 68 nemocných bylo starších 75 let. U nemocných léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 65 let a více ve srovnání s mladšími pacienty. Incidence 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 karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze), léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem, 74 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 4 pacienti byli ve věku 75 nebo starší. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích příhod u starších pacientů vyšší. Incidence následujících nežádoucích příhod (všech stupňů): letargie, stomatitida infekce na základě neutropenie s frekvencí  $\geq 10\%$  byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší pacienti léčení TCF by měli být pečlivě monitorováni.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 objemových procent bezvodého ethanolu (alkohol), tj. až 3,16 g bezvodého ethanolu na jednu injekční lahvičku, což odpovídá 80 ml piva nebo 33 ml vína.

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

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

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, 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

##### Ženy ve fertilním věku/ Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muži užívající docetaxel je nutné poučit, že se mají vyvarovat otěhotnění a početí dítěte a pokud k tomu dojde, musí ihned informovat ošetřujícího lékaře.

Z důvodu genotoxického rizika u docetaxelu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku v průběhu léčby docetaxelem a 2 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Muži musí používat účinnou antikoncepci během léčby docetaxelem a 4 měsíce po jejím ukončení.

##### Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický. 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.

##### Kojení

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

## Fertilita

Studie u zvířat prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou plodnost (viz bod 5.3). Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně 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:

- 1312 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 (TAX327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 nemocných (744 pacientek v TAX 316 a 532 pacientek v GEICAM 9805), které dostaly docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 nemocných s adenokarcinomem žaludku (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem (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) a terminologie COSTART a MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Pro kombinaci s trastuzumabem jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky (všech stupňů), které se vyskytly ve  $\geq 10$  %. 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 (≥ 5 %) nežádoucí účinky související s léčbou (viz Souhrn údajů o přípravku kapecitabin).

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy imunitního systému

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

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nauzea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (závažná: 0,2 %); Bolest břicha (závažná: 1 %); Gastrointestinální krvácení (závažné: 0,3 %)	Esofagitida (závažná: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (závažné: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná: 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (závažná: 11,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná: 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 Vzestup AST (< 3 %); G3/4 Vzestup ALT (< 2 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 tkáň

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

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Střední kumulativní dávka, při které bylo nutno léčbu přerušit, byla více než 1 000 mg/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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného samostatně u nemalobuněčného karcinomu plic

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 54,2 %); Anemie (G3/4: 10,8 %); Trombocytopenie (G4: 1,7 %)	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorycká neuropatie (G3/4: 0,8 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2,5 %)
Srdeční poruchy		Arytmie (nezávažná)
Cévní poruchy		Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné: 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 12,4 %); Retence tekutin (závažná: 0,8 %); Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (<2 %)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	MedDRA třídy orgánových systémů
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 (závažná: 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 Vzestup AST (< 1 %); G3/4 Vzestup ALT (< 1 %)



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

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</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 %); Stomatitida (G3/4: 2 %)	Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %); Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná: 9,9 %); Retence tekutin (závažná: 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Lokální reakce po podání; Bolest	
Vyšetření		G3/4 Vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 Vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 Vzestup AST (0,5 %); G3/4 Vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

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

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

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Velmi časté: Hematologická toxicita byla zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se samotným docetaxelem (neutropenie stupně 3/4 32 % versus 22 % - dle NCI-CTC kritérií). Toto je pravděpodobně podhodnocený výsledek, protože je známo, že docetaxel podávaný samostatně v dávce 100 mg/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 sepe byla rovněž zvýšena u nemocných léčených trastuzumabem a docetaxelem (23 % versus 17 % u pacientů léčených samotným docetaxelem).

*Srdeční poruchy*

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

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

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

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

<b>MedDRAřidy orgánových systémů</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 %); Stomatitida/Faryngitida (G3/4: 0,9 %); Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Arthralgie (G3/4: 0,3 %); Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava (G3/4: 3,9 %); Retence tekutin (těžká 0,6 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků přípravku TAXOTERE 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 %)	

<b>MedDRA třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (≥G3: 2 %) <sup>a</sup> Bolest hlavy	Závrať
Poruchy oka		Rozmazané vidění
Srdeční poruchy		Hypotenze (G3: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (G3: 1%) Kašel (G3: 0%) Infekce horních cest dýchacích (G3: 1 %)	Faryngitida (G3: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3: 3 %) Stomatitida (G3: 0 %) Zácpa (G3: 0 %) Nauzea (G3: 1 %) Dyspepsie Bolest břicha (G3: 0 %) Flatulence	Zvracení (G3: 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3: 3 %) <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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	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 (G3/4: <0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)	Synkopa (G3/4: 0 %); Neurotoxická (G3/4: 0 %); Somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %); Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5,0 %); Stomatitida (G3/4: 6,0 %); Zvracení (G3/4: 4,2 %); Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (přetrvávající <3 %); Poruchy kůže (G3/4: 0,6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie (G3/4: 10,0 %); Pyrexie (G3/4: NA);		

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
	Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

#### *Poruchy nervového systému*

Ve studii TAX 316 se během léčebného období vyskytla periferní 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 TAX316 bylo u 26 pacientek (3,5 %) ve skupině léčené TAC a u 17 pacientek (2,3 %) ve skupině léčené FAC hlášeno městnavé srdeční selhání (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 tkáň*

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

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

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

#### *Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu*

Ve studii TAX316 se vyskytla amenorhea 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) amenorhea 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 amenorhea 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) amenorhea přetrvávala u 7 pacientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

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

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

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

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

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

#### *Akutní leukemie / Myelodysplastický syndrom*

Po 10 letech sledování ve studii TAX316 byla hlášena akutní leukemie 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 leukemie u 1 pacientky z 532 pacientek (0,2 %) ze skupiny TAC. Ve skupině FAC nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky nebyl diagnostikován myeloplastický syndrom ani v jedné léčebné skupině.

#### *Neutropenické komplikace*

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



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

	<b>Bez primární profylaxe G-CSF (n = 111) n (%)</b>	<b>S primární profylaxí GM-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 TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku

<b>MedDRAřídy orgánových systémů</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 senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená slzivost (G3/4: 0%)
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu (G3/4: 0%)
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinální poruchy	Průjem (G3/4: 19,7 %); Nauzea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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

*Poruchy krve a lymfatického systému*

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

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

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie; Periferní senzoričká neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Záněť spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy slyšení	
Srdeční poruchy		Ischemie myokardu (G3/4: 1,7 %)	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %); Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Zácpa Esofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %); Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
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 reakce v místě aplikace	Letargie, ( G3/4:3,4); Pyrexie (G3/4: 0,6 %); Retence tekutin; Edém		
Vyšetření		Přírůstek hmotnosti	

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

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

MedDRA třídy orgánových systémů	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Diarhea (G3/4: 6,8%); Esofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědivá vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Pyrexie (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek 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 kanálků s výrazně zvýšeným slzením. U pacientů léčených docetaxelem byly hlášeny případy cystoidního makulárního otoku (CMO).

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Srdeční poruchy*

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

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 známa).

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 tkáň*

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, 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 reakce v místě aplikace*

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 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 několik zpráv o předávkování. Proti předávkování docetaxelem není známo antidotum. V případě předávkování je nutno pacienta hospitalizovat na specializované jednotce a pečlivě monitorovat vitální funkce. V případech předávkování lze očekávat zvýšený výskyt nežádoucích účinků. Hlavní komplikace, které lze při předávkování předpokládat, jsou útlum kostní dřeně, periferní neurotoxicita a mukozitida. Pacient 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, kód ATC: L01CD02.

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Karcinom prsu

*TAXOTERE 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 1491 pacientek, které byly léčeny buď docetaxelem 75

mg/m<sup>2</sup> v jednodinové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluoruracilem 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 dostávaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % nemocných v rameni TAC a 72 % nemocných v rameni FAC. Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina pacientek. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo medián sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všechny pacientky absolvovaly návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS příhodě anebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

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

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

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

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	p =	Poměr rizik*	95% CI	p =
<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 rizik menší než 1 znamená, že TAC je spojen s delším beznádorovým a celkovým přežitím ve srovnání s FAC.

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

Údaje z multicentrické otevřené randomizované klinické studie podporují použití přípravku TAXOTERE v adjuvantní léčbě pacientek s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami, pro které je vhodná chemoterapie. Celkem 1060 pacientek bylo randomizováno buď do skupiny léčené přípravkem TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> podávaným 1 hodinu po doxorubicinu 50 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pacientek v léčebné skupině TAC), nebo do skupiny léčené doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup>

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

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

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

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

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

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

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

Podskupina pacientek	Počet pacientek ve skupině TAC	Doba přežití bez onemocnění	
		Poměr rizika*	95% CI
<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 hormonálních receptorů</b>			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
<b>Velikost nádoru</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 stupně “nehodnoceno”)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Stav menopauzy</b>			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1
Post-menopauzální	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Poměr rizika (TAC/FAC)</b>	
<b>Podskupiny</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>hodnota p</b>
Vyhovuje relativní indikaci 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-fluoruracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

#### *TAXOTERE 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 (9 %) byla ukončena léčba doxorubicinem pro srdeční toxicitu (tři případy fatálního srdečního selhání).

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycin C a vinblastin (12 mg/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 předlčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 nemocných. Dostali buď docetaxel v monoterapii 100 mg/m<sup>2</sup> jako 1 hodinovou infuzi, nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> v 3 hodinové infuzi. Oba režimy byly podávány každé 3 týdny.

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

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

#### *TAXOTERE 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 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 ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %) absolutní pokles LVEF o ≥ 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.

#### *TAXOTERE 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-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

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

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

### *TAXOTERE v kombinaci s kapecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní kontrolované klinické studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek k léčbě docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabinem (1250 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 jednod hodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin (p = 0,0126). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); p = 0,0058. Doba do progresse onemocnění byla delší u kombinace docetaxel + kapecitabin (p < 0,0001). Střední doba do progresse byla 186 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 128 dní (docetaxel samotný).

### *Nemalobuněčný karcinom plic*

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

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byla doba do progresse (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m<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.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m<sup>2</sup> v jednod hodinové 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 jednod hodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé

tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m<sup>2</sup> aplikovaným po dobu 6–10 minut v den 1, 8, 15, 22 s následnou aplikací cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> v den 1 s opakováním každé 4 týdny (VCis).

Data o přežití, střední době do progresu a procentu odpovědí v obou ramenech studie dokumentuje následující tabulka:

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

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

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

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

### Karcinom prostaty

#### Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u nemocných s kastračně rezistentním karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III (TAX 327). Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS)  $\geq 60$  % do následujících léčebných skupin:

- 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:

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

<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 přerušení (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) <b>95 % CI</b>	62 51-73	43 40-48
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,76 (0,62-0,92) 0,005
Medián přežití bez selhání <sup>b</sup> (měsíce) <b>95 % CI</b>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12
Upravený poměr rizik 95 % CI p-hodnota <sup>a</sup>		0,66 (0,57-0,76) < 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 zkušebním obdobím

<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 potvrzený opakováním testu nebo léčby); progresse buď lokální v lymfatických uzlinách nebo u vzdálených metastáz; kostní příhoda; nebo úmrtí způsobené karcinomem prostaty.

#### Studie CHAARTED

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

- ADT + docetaxel 75 mg/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 měsíců delším při přidání docetaxelu k ADT (poměr rizik (HR) = 0,61; 95 % interval spolehlivosti (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

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

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

Cílový parametr	Docetaxel +ADT	Pouze ADT
Počet pacientů	397	393
Medián celkového přežití všech pacientů (měsíce)	57,6	44,0
<b>95 % CI</b>	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 kastročně 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 klinické progresu <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 prostaticky specifického antigenu: PSA hladina <0,2 ng/ml měřená pro dvě následná, minimálně 4 týdny oddělená měření.

<sup>b</sup> Doba do kastročně 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 adenokarcinomem žaludku, včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, kteří nebyli předlčení 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-fluoruracilem (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-fluoruracilem (1000 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 cílem. Snížení rizika u progresu bylo 32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP (p = 0,0004) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší (p = 0,0201) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

## Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

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

\* Nestratifikovaný log rank test

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

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

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

### Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do dvou léčebných ramen. Pacienti v rameni s docetaxelem byli léčeni docetaxelem (T) 75 mg/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 dvojdímenzionálně měřené velikosti nádoru). Po skončení chemoterapie, s odstupem nejméně 4 týdnů a nejvíce 7 týdnů, byli pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, ozáření. Radioterapie (RT) byla provedena podle místních postupů v průběhu 7 týdnů (TPF/RT). Pacienti v kontrolním rameni dostali 1. den cisplatinu (P) 100 mg/m<sup>2</sup> následovanou 5-fluorouracilem (F) 1000 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 neprogredovalo, po dobu 7 týdnů radioterapii (RT) podle postupů pracoviště (PF/RT). Lokální radiační terapie byla provedena buď s konvenční frakcí (1,8 Gy-2 Gy jednou denně, 5 dní v týdnu s celkovou dávkou 66 – 70 Gy) nebo akcelerovaným/hyperfrakcionovaným režimem radiační terapie (dvakrát denně s minimálním interfrakčním intervalem 6 hodin, 5 dní v týdnu). Pro akcelerovaný režim byla doporučena celková



dávka 70 Gy a pro hyperfrakcionované schéma 74 Gy. Chirurgická resekce byla povolena po chemoterapii, před nebo po radioterapii. Pacienti v TPF větvi dostali antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresy (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi,  $p = 0,0042$  (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití byl také signifikantně delší ve prospěch TPF větve v porovnání s PF větvi (medián OS: 18,6 vs. 14,5 měsíců) s 28 % snížením rizika mortality,  $p = 0,0128$ . Výsledky účinnosti jsou popsány v následující tabulce:

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chí-kvadrát test

*Parametry kvality života*

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

*Parametry klinického přínosu*

Hodnotící škála pro 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 (TAX324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 randomizováno do dvou ramen. Populace pacientů se skládala z pacientů, jejichž onemocnění bylo technicky neresekovatelné, pacientů s nízkou pravděpodobností, že budou operací vyléčeni a pacientů, u nichž byl záměr zachovat orgán. Při sledování účinnosti a bezpečnosti bylo výhradně sledováno přežití a úspěchy v zachování orgánu nebyly hlavním cílem. Pacienti v rameni s docetaxelem dostali docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1. den v intravenózní infuzi, následovaný cisplatinou (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, podanou jako 30-minutová až tříhodinová infuze, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 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 30-minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí 5-fluoruracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni nemocní, kteří neprogrezovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednohodinové infuze do maximálního počtu 7 dávek. Radioterapie byla provedena megavoltážním přístrojem s použitím denní frakcionace (2 Gy denně, 5 dní v týdnu, 7 týdnů, do celkové dávky 70-72 Gy).

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

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

<b>Cílová hodnota</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) *p - hodnota	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Poměr rizika: (95% CI) **p - hodnota	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na chemoterapii (%) (95% CI) ***p -hodnota	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95% CI) ***p - hodnota	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Poměr rizika menší než 1 vypovídá ve prospěch kombinace docetaxel + cisplatin + fluoruracil

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

\*\*\*Chí kvadrát test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuvádí se

Pediatrická populace

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m<sup>2</sup>. Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá třikompartmentovému farmakokinetickému modelu s (terminálními) poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny až 17,5 hodiny při odběru vzorků po dobu až 24 hodin. Další studie hodnotící u pacientů farmakokinetiku docetaxelu v podobných dávkách (75 – 100 mg/m<sup>2</sup>), ale v delším časovém intervalu (nad 22 dnů) zjistila delší průměrný terminální eliminační poločas mezi 91 a 120 hodinami. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednodílnou 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 AUC) ani vliv docetaxelu na farmakokinetiku významného metabolitu kapecitabinu 5'-DFUR.

#### *Cisplatina*

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

#### *Cisplatina a 5-fluoruracil*

Kombinované podání docetaxelu, cisplatinu a 5-fluoruracilu 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 prednizonu na farmakokinetiku docetaxelu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80  
Ethanol  
Kyselina citronová

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky

#### Po otevření injekční lahvičky

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

#### Po přidání do infuzního vaku

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

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

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

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Pro podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička o objemu 15 ml obsahující 8 ml koncentrátu je vyrobena z čirého skla třídy I a opatřena modrým hliníkovým odtrhávacím víčkem a modrým plastovým víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

#### Příprava k intravenóznímu podání

##### Příprava infuzního roztoku

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

**TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.**

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

Pokud jsou injekční lahvičky uchovávány v chladničce, ponechte 5 minut před použitím stát požadované množství krabiček přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok při teplotě do 25 °C.

Požadovaná dávka přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku. Kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou 21G asepticky naberte odpovídající množství přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok.

#### **Injekční lahvička přípravku TAXOTERE 160 mg/8 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.**

Požadovaný objem přípravku TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok musí být vstříknut jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahující buď 5% roztok glukosy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

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

Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.

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

Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok TAXOTERE 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**

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/005

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

Datum první registrace: 27. listopadu 1995

Datum posledního prodloužení: 24. ledna 2006

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Maďarsko

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

## **B. PODMÍNKY REGISTRACE 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 (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Aktualizovaný RMP musí být předložen do 31. října 2019.

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

docetaxel

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

#### 1 injekční lahvička s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrátem pro infuzní roztok

20 mg docetaxelu v 0,5 ml polysorbátu 80 (40 mg/ml)

Obsah: 24,4 mg/0,61 ml

#### 1 injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE

13 % (hm) ethanolu 95% ve vodě pro injekci

Obsah: 1,98 ml

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

TAXOTERE lahvička: polysorbát 80, kyselina citronová.

Rozpouštědlo lahvička: ethanol 95% (pro další informace viz příbalová informace), voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedno balení s blistrem TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok obsahuje:

- jednu jednodávkovou injekční lahvičku koncentrátem,
- jednu jednodávkovou injekční lahvičku rozpouštědla.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

UPOZORNĚNÍ: Pro naředění je nutné použít celý obsah lahvičky s rozpouštědlem. Viz příložený návod pro přípravu.

Intravenózní podání

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

CYTOTOXICKÉ

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

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C nebo pod 2 °C.

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

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

Jednodávkové injekční lahvičky – nespotřebované léčivo zlikvidujte dle platných předpisů.

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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

Nevyžaduje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

Nevyžaduje se

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**KONCENTRÁT A ROZPOUŠTĚDLO/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
docetaxel

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. JINÉ**

TAXOTERE koncentrát

ROZPOUŠTĚDLO pro TAXOTERE

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxel  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Přečtěte si příbalovou informaci před použitím.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

0,5 ml (plněno 0,61 ml)

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA/Rozpouštědlo pro TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

ROZPOUŠTĚDLO pro TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

13 % (hm.) ethanolu 95% ve vodě pro injekci  
1,5 ml (plněno 1,98 ml)

**6. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

Krabička / TAXOTERE 80 mg/2 ml

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

docetaxel

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

#### 1 injekční lahvička s TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrátem pro infuzní roztok

80 mg docetaxelu ve 2 ml polysorbátu 80 (40 mg/ml)

Obsah: 94,4 mg/2,36 ml

#### 1 injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE

13 % (hm) ethanolu 95% ve vodě pro injekci

Obsah: 7,33 ml

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

TAXOTERE lahvička: polysorbát 80, kyselina citronová.

Rozpouštědlo lahvička: ethanol 95% (pro další informace viz příbalová informace), voda pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Jedno balení s blistrem TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok obsahuje:

- jednu jednodávkovou injekční lahvičku koncentrátem,
- jednu jednodávkovou injekční lahvičku rozpouštědla.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

UPOZORNĚNÍ: Pro naředění je nutné použít celý obsah lahvičky s rozpouštědlem. Viz příložený návod pro přípravu.

Intravenózní podání

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**

**CYTOTOXICKÉ**

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

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C nebo pod 2 °C.

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

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

Jednodávkové injekční lahvičky – nespotřebované léčivo zlikvidujte dle platných předpisů.

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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

Nevyžaduje se.

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

Nevyžaduje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH**

**KONCENTRÁT A ROZPOUŠTĚDLO/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
docetaxel

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. JINÉ**

TAXOTERE koncentrát

ROZPOUŠTĚDLO pro TAXOTERE

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA/TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxel  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Přečtěte si příbalovou informaci před použitím.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

2 ml (plněno 2,36 ml)

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA/Rozpouštědlo pro TAXOTERE 80 mg/2 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

ROZPOUŠTĚDLO pro TAXOTERE 80 mg/2 ml

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

13 % (hm.) ethanolu 95% ve vodě pro injekci  
6 ml (plněno 7,33 ml)

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička / TAXOTERE 20 mg/1 ml

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxel

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu ve formě trihydrátu docetaxelu.

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

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**Připraveno k přidání do infuzního roztoku.**

**UPOZORNĚNÍ:** Odeberte z injekční lahvičky požadované množství tohoto docetaxelu koncentrátu (20 mg/ml) a přidejte jej přímo do infuzního roztoku. Viz příložený návod pro přípravu.

Jednorázová injekční lahvička.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

**CYTOTOXICKÉ**

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

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Doba použitelnosti v infuzním vaku: viz příbalová informace.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

Nspotřebované léčivo zlikvidujte dle platných místních předpisů.

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

Nevyžaduje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**



Nevyžaduje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY / TAXOTERE 20 mg/1 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilní koncentrát  
docetaxel  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

**6. JINÉ**

Obsahuje ethanol (viz příbalová informace)

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička / TAXOTERE 80 mg/4 ml

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxel

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg docetaxelu ve formě trihydrátu docetaxelu.

Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 80 mg docetaxelu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**Připraveno k přidání do infuzního roztoku.**

**UPOZORNĚNÍ:** Odeberte z injekční lahvičky požadované množství tohoto docetaxelu koncentrátu (20 mg/ml) a přidejte jej přímo do infuzního roztoku. Viz příložený návod pro přípravu.

Jednorázová injekční lahvička.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

**CYTOTOXICKÉ**

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

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Doba použitelnosti v infuzním vaku: viz příbalová informace.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

Nspotřebované léčivo zlikvidujte dle platných místních předpisů.

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

Nevyžaduje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

Nevyžaduje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY / TAXOTERE 80 mg/4 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterilní koncentrát  
docetaxel  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

**6. JINÉ**

Obsahuje ethanol (viz příbalová informace)

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA / TAXOTERE 160 mg/8 ml**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok  
docetaxel

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg docetaxelu ve formě trihydrátu docetaxelu.

Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentráту obsahuje 160 mg docetaxelu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

**Připraveno k přidání do infuzního roztoku.**

**UPOZORNĚNÍ:** Odeberte z injekční lahvičky požadované množství tohoto docetaxelu koncentráту (20 mg/ml) a přidejte jej přímo do infuzního roztoku. Viz příložený návod pro přípravu.

Jednorázová injekční lahvička.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

**CYTOTOXICKÉ**

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

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

Doba použitelnosti v infuzním vaku: viz příbalová informace.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

Nspotřebované léčivo zlikvidujte dle platných místních předpisů.

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/95/002/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

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

Nevyžaduje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**



Nevyžaduje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY / TAXOTERE 160 mg/8 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterilní koncentrát  
docetaxel  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

**6. JINÉ**

Obsahuje ethanol (viz příbalová informace)

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok docetaxel

---

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je TAXOTERE a k čemu se používá**

Název tohoto léku je TAXOTERE, jeho obecný název je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TAXOTERE používat**

##### **Nesmíte užívat TAXOTERE:**

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

### **Upozornění a opatření**

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

Pokud pocítujete 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 očí a zrak ihned vyšetřit.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Další léčivé přípravky a TAXOTERE**

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že

TAXOTERE nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a vy můžete spíše zažít 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.

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení nesmíte otěhotnět. Během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, protože TAXOTERE může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem TAXOTERE zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem TAXOTERE nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem TAXOTERE, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit 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, používat nástroje nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřidte, nepoužívejte žádný nástroj ani neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Přípravek TAXOTERE obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 13 % (hm.) 95% obj. ethanolu (alkohol), tj. až 252 mg 95% obj. ethanolu v jedné lahvičce s rozpouštědlem, což odpovídá 6 ml piva nebo 2,6 ml vína.

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

## **3. Jak se TAXOTERE používá**

TAXOTERE Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

### **Obvyklé dávkování**

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

### **Způsob a cesta podání**

TAXOTERE 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 TAXOTERE. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

Pokud je TAXOTERE 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 tlak krve.

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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 TAXOTERE se může objevit následující a frekvence se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka
- pocení způsobené porušeným odtokem lymfy

- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a 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
- pocení 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 pocení
- 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 (zánět plic)
- fibróza plic (zjizvení 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 nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak TAXOTERE uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C nebo pod 2 °C.

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).

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co obsahuje injekční lahvička s koncentrátem TAXOTERE**

- Léčivou látkou je docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu). Jeden ml roztoku docetaxelu obsahuje 40 mg docetaxelu. Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg/0,5 ml docetaxelu.
- Pomocné látky jsou polysorbát 80 a kyselina citronová.

##### **Co obsahuje injekční lahvička s rozpouštědlem**

13 % (hm.) ethanolu 95% (viz bod 2) ve vodě pro injekci

## **Jak TAXOTERE vypadá a co obsahuje toto balení**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok

Jedno balení s blistrem obsahuje:

- jednu jednodávkovou injekční lahvičku koncentráту a
- jednu jednodávkovou injekční lahvičku rozpouštědla

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

### **Výrobci**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39.800.536389

#### **Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

#### **Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

#### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

#### **Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

#### **Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

#### **Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

#### **España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

#### **Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**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 TAXOTERE 20 MG/0,5 ML KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK A ROZPOUŠTĚDLA PRO TAXOTERE**

---

*Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu buď před přípravou roztoku premixu TAXOTERE, nebo před přípravou infuzního roztoku TAXOTERE.*

### **1. SLOŽENÍ**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrát pro infuzní roztok je čirý, viskózní, žlutý až žlutohnědý roztok obsahující docetaxel v koncentraci 40 mg/ml v polysorbátu 80 a kyselinu citronovou. Rozpouštědlo pro TAXOTERE je 13% (hm.) roztok ethanolu 95% ve vodě pro injekci.

### **2. BALENÍ PŘÍPRAVKU**

TAXOTERE se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) a jednu injekční lahvičku s odpovídajícím rozpouštědlem pro TAXOTERE balené v blistru.

Injekční lahvičky TAXOTERE je třeba uchovávat při teplotě mezi 2 °C a 25 °C a chránit před světlem.

TAXOTERE se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a injekčních lahvičkách.

#### **2.1. Injekční lahvička s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

- Injekční lahvička s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml má objem 7 ml, je z čirého skla a je opatřena zeleným odtrhávacím víčkem.
- Injekční lahvička s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml obsahuje roztok docetaxelu v polysorbátu 80 v koncentraci 40 mg/ml.
- Jedna injekční lahvička TAXOTERE 20 mg/0,5 ml obsahuje 0,5 ml roztoku docetaxelu v polysorbátu 80 o koncentraci 40 mg/ml (plnicí objem 24,4 mg/0,61 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje přípravku TAXOTERE, 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 TAXOTERE je minimální aspirovaný objem roztoku premixu s obsahem docetaxelu o koncentraci 10 mg/ml 2 ml, což odpovídá udávanému množství 20 mg/0,5 ml na lahvičku.

#### **2.2 Injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE 20 mg/0,5 ml**

- Injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE 20 mg/0,5 ml má obsah 7 ml, je z čirého skla a je opatřena průhledným bezbarvým odtrhávacím víčkem.
- Složení rozpouštědla pro TAXOTERE je 13 % (hm.) roztok ethanolu 95% ve vodě pro injekci.
- Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE 20 mg/0,5 ml obsahuje 1,98 ml. Tento objem byl stanoven na základě objemu lahvičky s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Přidáním celého obsahu lahvičky rozpouštědla k obsahu lahvičky s TAXOTERE 20 mg/0,5 ml se zajistí koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.

### 3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

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

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

### 4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ

#### 4.1. Příprava roztoku premixu TAXOTERE (10 mg docetaxelu/ml)

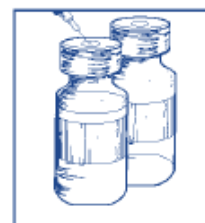
4.1.1 Pokud uchováváte lahvičky v chladničce, ponechejte potřebný počet balení přípravku TAXOTERE stát při pokojové teplotě (pod 25 °C) po dobu 5 minut.



4.1.2. Injekční stříkačkou s jehlou asepticky aspirujte z nakloněné lahvičky celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro TAXOTERE.



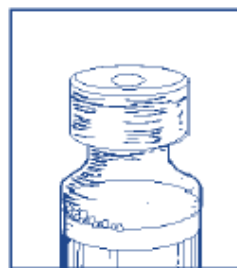
4.1.3. Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do příslušné lahvičky s TAXOTERE .



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 (pod 25 °C) po dobu 5 minut a poté zkontrolujte, zda je roztok homogenní a čirý (zpěnění roztoku je i po uplynutí 5 minut normální vzhledem k obsahu polysorbátu 80 ve složení).  
Roztok premixu obsahuje docetaxel v koncentraci 10 mg/ml a měl by být použit ihned po přípravě. Bylo ale prokázáno, že premix je chemicky i fyzikálně stabilní 8 hodin při uchovávání buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (pod 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 infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukosy nebo injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud by byla potřeba vyšší dávka než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzních nádob tak, aby koncentrace infuzního roztoku nebyla vyšší než 0,74 mg/ml.



- 4.2.3.** Ručně promíchejte infuzní vak nebo láhev otáčivým pohybem.



- 4.2.4** Infuzní roztok TAXOTERE je nutno použít během 4 hodin a musí být asepticky podán formou jednodinové infuze při pokojové teplotě (pod 25 °C) a normálních světelných podmínkách.
- 4.2.5.** Jako u všech parenterálních přípravků je nutno roztok premixu i infuzní roztok TAXOTERE před podáním ještě vizuálně zkontrolovat, nelze použít roztoky obsahující sraženiny. Takové roztoky musí být vyřazeny.



## 5. LIKVIDACE

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

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok docetaxel

---

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je TAXOTERE a k čemu se používá**

Název tohoto léku je TAXOTERE, jeho obecný název je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TAXOTERE používat**

**Nesmíte užívat TAXOTERE:**

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



## **Upozornění a opatření**

Před každou léčbou přípravkem TAXOTERE Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro užití TAXOTERE. 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 máte problémy se srdcem.

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

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

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

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

V souvislosti s léčbou přípravkem TAXOTERE 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 TAXOTERE Vašeho lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

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

## **Další léčivé přípravky a TAXOTERE**

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste

užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že TAXOTERE nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a vy můžete spíše zažít 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.

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení nesmíte otěhotnět. Během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, protože TAXOTERE může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem TAXOTERE zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem TAXOTERE nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem TAXOTERE, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit 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, používat nástroje nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřídte, nepoužívejte žádný nástroj ani neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Přípravek TAXOTERE obsahuje ethanol (alkohol)**

Tento léčivý přípravek obsahuje 13 % (hm.) 95% obj. ethanolu (alkohol), tj. až 932 mg 95% obj. ethanolu v jedné lahvičce s rozpouštědlem, což odpovídá 23 ml piva nebo 9,5 ml vína.

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (tu část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

## **3. Jak se TAXOTERE používá**

TAXOTERE vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

### **Obvyklé dávkování**

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

## **Způsob a cesta podání**

TAXOTERE 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 TAXOTERE. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

Pokud je TAXOTERE 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 tlak krve.

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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 TAXOTERE se může objevit následující a frekvence se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost

- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka
- pocení způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a 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
- pocení 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 pocení
- 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 (zánět plic)

- fibróza plic (zjizvení 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 nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak TAXOTERE uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C nebo pod 2 °C.

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

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

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

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co obsahuje injekční lahvička s koncentrátem TAXOTERE**

- Léčivou látkou je docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu). Jeden ml roztoku docetaxelu obsahuje 40 mg docetaxelu. Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg/2 ml docetaxelu.
- Pomocné látky jsou polysorbát 80 a kyselina citronová.

##### **Co obsahuje injekční lahvička s rozpouštědlem**

13 % (hm.) ethanolu 95% (viz bod 2) ve vodě pro injekci

**Jak TAXOTERE vypadá a co obsahuje toto balení:**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát pro infuzní roztok je čirý viskózní, žlutý až hnědožlutý roztok

Jedno balení s blistrem obsahuje:

- jednu jednodávkovou injekční lahvičku koncentrátu a
- jednu jednodávkovou injekční lahvičku rozpouštědla

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

**Výrobci**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39.800.536389

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**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 TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK A ROZPOUŠTĚDLA PRO TAXOTERE**

---

*Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu buď před přípravou roztoku premixu TAXOTERE, nebo před přípravou infuzního roztoku TAXOTERE.*

### **1. SLOŽENÍ**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrát pro infuzní roztok je čirý, viskózní, žlutý až žlutohnědý roztok obsahující docetaxel v koncentraci 40 mg/ml v polysorbátu 80 a kyselinu citronovou. Rozpouštědlo pro TAXOTERE je 13 % (hm.) roztok ethanolu 95% ve vodě pro injekci.

### **2. BALENÍ PŘÍPRAVKU**

TAXOTERE se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku TAXOTERE (80 mg/2 ml) a jednu injekční lahvičku s odpovídajícím rozpouštědlem pro TAXOTERE balené v blistru.

Injekční lahvičky TAXOTERE je třeba uchovávat při teplotě mezi 2 °C a 25 °C a chránit před světlem.

TAXOTERE se nesmí používat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a injekčních lahvičkách..

#### **2.1. Injekční lahvička s TAXOTERE 80 mg/2 ml:**

- Injekční lahvička s TAXOTERE 80 mg/2 ml má objem 15 ml, je z čírého skla a je opatřena červeným odtrhávacím víčkem.
- Injekční lahvička s TAXOTERE 80 mg/2 ml obsahuje roztok docetaxelu v polysorbátu 80 v koncentraci 40 mg/ml.
- Jedna injekční lahvička TAXOTERE 80 mg/2 ml obsahuje 2,0 ml roztoku docetaxelu v polysorbátu 80 o koncentraci 40 mg/ml (plnicí objem 94,4 mg/2,36 ml). Tento plnicí objem byl stanoven v průběhu vývoje přípravku TAXOTERE, 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 TAXOTERE je minimální aspirovaný objem roztoku premixu s obsahem docetaxelu o koncentraci 10 mg/ml 8 ml, což odpovídá udávanému množství 80 mg/2 ml na lahvičku.

#### **2.2 Injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE 80 mg/2 ml:**

- Injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE 80 mg/2 ml má obsah 15 ml, je z čírého skla a je opatřena průhledným bezbarvým odtrhávacím víčkem.
- Složení rozpouštědla pro TAXOTERE je 13 % (hm.) roztok ethanolu 95% ve vodě pro injekci
- Jedna injekční lahvička s rozpouštědlem pro TAXOTERE 80 mg/2 ml obsahuje 7,33 ml. Tento objem byl stanoven na základě objemu lahvičky s TAXOTERE 80 mg/2 ml. Přidáním celého obsahu lahvičky rozpouštědla k obsahu lahvičky s TAXOTERE 80 mg/2 ml se zajistí koncentrace premixu docetaxelu 10 mg/ml.



### 3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

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

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

### 4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ

#### 4.1. Příprava roztoku premixu TAXOTERE (10 mg docetaxelu/ml)

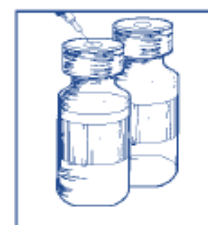
4.1.1 Pokud uchováváte lahvičky v chladničce, ponechtejte potřebný počet balení přípravku TAXOTERE stát při pokojové teplotě (pod 25 °C) po dobu 5 minut.



4.1.2. Injekční stříkačkou s jehlou asepticky aspirujte z nakloněné lahvičky celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro TAXOTERE.



4.1.3. Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do příslušné lahvičky s TAXOTERE.



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 ponechtejte stát při pokojové teplotě (pod 25 °C) po dobu 5 minut a poté zkontrolujte, zda je roztok homogenní a čirý (zpěnění roztoku je i po uplynutí 5 minut normální vzhledem k obsahu polysorbátu 80 ve složení).

Roztok premixu obsahuje docetaxel v koncentraci 10 mg/ml a měl by být použit ihned po přípravě. Bylo ale prokázáno, že premix je chemicky i fyzikálně stabilní 8 hodin při uchovávání buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při pokojové teplotě (pod 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 objemu 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 infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukosy nebo injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud by byla potřeba vyšší dávka než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzních nádob tak, aby koncentrace infuzního roztoku nebyla vyšší než 0,74 mg/ml.



4.2.3. Ručně promíchejte infuzní vak nebo láhev otáčivým pohybem.



4.2.4 Infuzní roztok TAXOTERE je nutno použít během 4 hodin a musí být asepticky podán formou jednodinové infuze při pokojové teplotě (pod 25 °C) a normálních světelných podmínkách.

4.2.5. Jako u všech parenterálních přípravků je nutno roztok premixu i infuzní roztok TAXOTERE před podáním ještě vizuálně zkontrolovat, nelze použít roztoky obsahující sraženiny. Takové roztoky musí být vyřazeny.



## 5. LIKVIDACE

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

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

---

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je TAXOTERE a k čemu se používá**

Název tohoto léku je TAXOTERE. Jeho obecný název je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TAXOTERE používat**

##### **Nesmíte užívat TAXOTERE:**

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

### **Upozornění a opatření**

Před každou léčbou přípravkem TAXOTERE Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro užití TAXOTERE. 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 očí a zrak ihned vyšetřit.

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

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

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

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

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

V souvislosti s léčbou přípravkem TAXOTERE 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 TAXOTERE Vašeho lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

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

### **Další léčivé přípravky a TAXOTERE**

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste

užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že TAXOTERE nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a vy můžete spíše zažít 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.

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení nesmíte otěhotnět. Během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, protože TAXOTERE může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem TAXOTERE zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem TAXOTERE nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem TAXOTERE, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit 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, používat nástroje nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřídte, nepoužívejte žádný nástroj ani neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Přípravek TAXOTERE obsahuje ethanol (alkohol)**

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

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

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

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (tu část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

## **3. Jak se TAXOTERE používá**

TAXOTERE Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

### **Obvyklé dávkování**

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

### **Způsob a cesta podání**

TAXOTERE 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 TAXOTERE. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

Pokud je TAXOTERE 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 tlak krve.

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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 TAXOTERE se mohou objevit následující nežádoucí účinky, jejichž frekvence se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka

- otoky způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů (ve většině případů se normální růst 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
- otoky 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 otok
- krevní sraženiny
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

**Vzácné** (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob):

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

**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 (zánět plic)
- fibróza plic (zjizvení 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 Vašich kožních záhybů, trupu a horních končetin) a puchýře doprovázené horečkou).
- Syndrom nádorového rozpadu je závažný stav, který se projevuje změnami v krevních testech, jako jsou zvýšená hladina kyseliny močové, draslíku, fosforu a snížená hladina vápníku; a které vedou k příznakům jako jsou záchvaty, porucha funkce ledvin (snížené množství nebo ztmavnutí moči) a porucha srdečního rytmu. Pokud toto nastane, musíte ihned informovat svého lékaře.
- Myozitida (zánět svalů -zahřátí, zarudnutí a otok- způsobující bolest svalů a slabost)

### Hlášení nežádoucích účinků

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

## 5. Jak TAXOTERE uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

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

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

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

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

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 TAXOTERE obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu). Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocné látky jsou polysorbát 80, ethanol (viz bod 2) a kyselina citronová.

### Jak TAXOTERE vypadá a co obsahuje toto balení

TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok je světle žlutý až hnědožlutý roztok. Koncentrát je dodáván v injekční lahvičce o objemu 7 ml vyrobené z čirého skla, se zeleným hliníkovým odtrhávacím víčkem a zeleným plastovým víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku s 1 ml koncentrátu (20 mg docetaxelu).

### Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

### Výrobci

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

nebo

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Maďarsko

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39.800.536389

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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 TAXOTERE 20 MG/1 ML KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK**

---

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

### Doporučení pro bezpečnou manipulaci

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

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

### Příprava pro nitrožilní podání

#### Příprava infuzního roztoku

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

**TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředení rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.**

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

### **Injekční lahvička přípravku TAXOTERE 20 mg/1 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem koncentrátu pro infuzní roztok vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahujícího buď 5% roztok glukosy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

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

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

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

- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

Likvidace:

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

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

---

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je TAXOTERE a k čemu se používá**

Název tohoto léku je TAXOTERE. Jeho obecný název je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TAXOTERE používat**

**Nesmíte užívat TAXOTERE:**

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

### **Upozornění a opatření**

Před každou léčbou přípravkem TAXOTERE Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro užití TAXOTERE. 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 očí a zrak ihned vyšetřit.

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

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

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

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

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

V souvislosti s léčbou přípravkem TAXOTERE 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 otklou 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 TAXOTERE Vašeho lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

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

### **Další léčivé přípravky a TAXOTERE**

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste

užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že TAXOTERE nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a Vy můžete spíše zažít 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.

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení nesmíte otěhotnět. Během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, protože TAXOTERE může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem TAXOTERE zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem TAXOTERE nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem TAXOTERE, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit 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, používat nástroje nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřídte, nepoužívejte žádný nástroj ani neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Přípravek TAXOTERE obsahuje ethanol (alkohol)**

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

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

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

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

## **3. Jak se TAXOTERE používá**

TAXOTERE Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

### **Obvyklé dávkování**

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

### **Způsob a cesta podání**

TAXOTERE 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 TAXOTERE. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

Pokud je TAXOTERE 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 tlak krve.

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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 TAXOTERE se mohou objevit následující nežádoucí účinky, jejichž frekvence se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka

- otoky způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů: ve většině případů se normální růst 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
- otoky 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 otok
- krevní sraženiny
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

**Vzácné** (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob):

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

**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 (zánět plic)
- fibróza plic (zjizvení 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 nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak TAXOTERE uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

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

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

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

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

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 TAXOTERE obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu). Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu ve formě trihydrátu docetaxelu.
- Pomocné látky jsou polysorbát 80, ethanol (viz bod 2) a kyselina citronová.

### Jak TAXOTERE vypadá a co obsahuje toto balení

TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok je světle žlutý až hnědožlutý roztok. Koncentrát je dodáván v injekční lahvičce o objemu 7 ml vyrobené z čirého skla, s fialovým hliníkovým odtrhávacím víčkem a fialovým plastovým víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 4 ml koncentrátu (80 mg docetaxelu).

### Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

### Výrobci

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

nebo

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Maďarsko

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

#### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### Česká republika

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### Danmark

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

#### Malta

sanofi S.r.l.  
Tel: +39.800.536389

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +3120 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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 TAXOTERE 80 MG/4 ML KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK**

---

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

### Doporučení pro bezpečnou manipulaci

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

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

### Příprava pro nitrožilní podání

#### Příprava infuzního roztoku

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

**TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.**

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

### **Injekční lahvička přípravku TAXOTERE 80 mg/4 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem koncentrátu pro infuzní roztok vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahujícího buď 5% roztok glukosy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

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

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

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

- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

### Likvidace:

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

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok docetaxel

---

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

#### **1. Co je TAXOTERE a k čemu se používá**

Název tohoto léku je TAXOTERE. Jeho obecný název je docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu.

Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxoidy.

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

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete TAXOTERE používat**

**Nesmíte užívat TAXOTERE:**

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



## Upozornění a opatření

Před každou léčbou přípravkem TAXOTERE Vám bude provedeno vyšetření krve pro kontrolu, zda máte dostatečný počet krvinek a dobrou funkci jater pro užití TAXOTERE. 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 očí a zrak ihned vyšetřit.

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

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

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

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

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

V souvislosti s léčbou přípravkem TAXOTERE 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 otklou 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 TAXOTERE Vašeho lékaře, nemocničního lékárníka nebo zdravotní sestru.

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

## Další léčivé přípravky a TAXOTERE

Prosím, informujte svého lékaře nebo nemocničního lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste

užíval(a) v nedávné době včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že TAXOTERE nebo jiné léčivé přípravky nemusí účinkovat tak, jak se předpokládá, a Vy můžete spíše zažít 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.

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

V průběhu léčby tímto léčivým přípravkem a 2 měsíce po jejím ukončení nesmíte otěhotnět. Během léčby a 2 měsíce po jejím ukončení musíte používat vhodnou antikoncepci, protože TAXOTERE může poškodit nenarozené dítě. Pokud byste během léčby přípravkem TAXOTERE zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

V průběhu léčby přípravkem TAXOTERE nesmíte kojit.

Muži, kteří jsou léčeni přípravkem TAXOTERE, nesmí během léčby a ještě další 4 měsíce po jejím ukončení počít dítě a musí používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se doporučuje poradit se o konzervaci spermatu, protože docetaxel může ovlivnit 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, používat nástroje nebo obsluhovat stroje (viz bod 4 Možné nežádoucí účinky). Pokud tato situace nastane, neřídte, nepoužívejte žádný nástroj ani neobsluhujte stroje před tím, než se poradíte se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Přípravek TAXOTERE obsahuje ethanol (alkohol)**

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

Má škodlivý vliv na osoby trpící alkoholismem.

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

Pozornost by měla být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu (část nervové soustavy, která zahrnuje mozek a míchu).

## **3. Jak se TAXOTERE používá**

TAXOTERE Vám bude podán zdravotnickým odborníkem.

### **Obvyklé dávkování**

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

### **Způsob a cesta podání**

TAXOTERE 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 TAXOTERE. Zejména, prosím, informujte svého lékaře v případě průjmu, vřidků v ústech, snížené citlivosti, mravenčení nebo brnění a dejte mu výsledky Vašich krevních testů. Taková informace mu umožní rozhodnout, zda je nutné snížení dávky. Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo nemocničního lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař Vás na ně upozorní a vysvětlí Vám potenciální rizika a přínos Vaší léčby.

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

Pokud je TAXOTERE 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 tlak krve.

Mohou se vyskytnout závažnější reakce.

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

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 TAXOTERE se mohou objevit následující nežádoucí účinky, jejichž frekvence se může lišit podle kombinace léčivých přípravků, kterou dostáváte:

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

- infekce, pokles počtu červených krvinek (anemie) nebo bílých krvinek (které jsou důležité v obraně před infekcí) a krevních destiček
- horečka: v tomto případě musíte ihned informovat lékaře
- alergické reakce, jak jsou popsány výše
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- nespavost
- pocity snížené citlivosti nebo mravenčení nebo bolesti kloubů nebo svalů
- bolest hlavy
- změny ve vnímání chuti
- zánět oka nebo zvýšená slzivost oka

- otoky způsobené porušeným odtokem lymfy
- dechová nedostatečnost
- zvýšená nosní sekrece; zánět krku a nosu; kašel
- krvácení z nosu
- vřídky v ústech
- žaludeční potíže včetně nevolnosti, zvracení a průjmu, zácpa
- bolest břicha
- trávicí obtíže
- ztráta vlasů: ve většině případů se normální růst 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
- otoky 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 otok
- krevní sraženiny
- akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom (druhy rakoviny krve) se mohou vyskytnout u pacientů, kteří jsou léčeni docetaxelem spolu s některou další protinádorovou léčbou.

**Vzácné** (mohou postihnout nejvýše 1 z 1000 osob):

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

**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 (zánět plic)
- fibróza plic (zjizvení 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 nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak TAXOTERE uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

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

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

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

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

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 TAXOTERE obsahuje**

- Léčivou látkou je docetaxel (ve formě trihydrátu docetaxelu). Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg docetaxelu.
- Pomocné látky jsou polysorbát 80, ethanol (viz bod 2) a kyselina citronová.

### **Jak TAXOTERE vypadá a co obsahuje toto balení**

TAXOTERE koncentrát pro infuzní roztok je světle žlutý až hnědožlutý roztok. Koncentrát je dodáván v injekční lahvičce o objemu 15 ml vyrobené z čirého skla, s modrým hliníkovým odtrhávacím víčkem a modrým plastovým víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku se 8 ml koncentrátu (160 mg docetaxelu).

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francie

### **Výrobci**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Německo

nebo

Sanofi-Aventis Zrt.  
(Harbor Park) 1, Campona utca  
Budapest 1225  
Maďarsko

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Malta**

sanofi S.r.l.  
Tel: +39.800.536389

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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 TAXOTERE 160 mg/8 ml KONCENTRÁT PRO INFUZNÍ ROZTOK**

---

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

### Doporučení pro bezpečnou manipulaci

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

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

### Příprava pro nitrožilní podání

#### Příprava infuzního roztoku

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

**TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrát pro infuzní roztok nevyžaduje ŽÁDNÉ předchozí naředění rozpouštědlem a je připraven přímo pro přidání k infuznímu roztoku.**

- Injekční lahvička je určena k jednorázovému použití a má být použita ihned po otevření. Pokud není spotřebována ihned, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele. Požadovaná dávka pro pacienta může vyžadovat více než jednu injekční lahvičku koncentrátu pro infuzní roztok. Např. pro dávku 140 mg docetaxelu je zapotřebí 7 ml docetaxelu koncentrátu pro přípravu roztoku.
- Kalibrovanou injekční stříkačkou s jehlou 21G asepticky naberte požadované množství koncentrátu pro infuzní roztok.

**Injekční lahvička přípravku TAXOTERE 160 mg/8 ml obsahuje docetaxel v koncentraci 20 mg/ml.**

- Požadovaný objem koncentrátu pro infuzní roztok vstříkněte jednou injekcí (naráz) do 250 ml infuzního vaku nebo láhve, obsahujícího buď 5% roztok glukosy nebo infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li požadována dávka docetaxelu vyšší než 190 mg, použijte větší objem infuzního nosiče tak, aby nebyla překročena koncentrace docetaxelu 0,74 mg/ml.
- Ručně promíchejte infuzní vak nebo lahev otáčivým pohybem.
- Z mikrobiologického hlediska musí rekonstituce/ředění probíhat za kontrolovaných a aseptických podmínek a infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele.

Po přidání do infuzního vaku je infuzní roztok docetaxelu připravený dle doporučení stabilní 6 hodin, pokud je uchováván při teplotě do 25 °C. Má být použit během 6 hodin (včetně jedné hodiny infuze při intravenózním podání).

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím infuzního roztoku připraveného dle doporučení byla ve vacích z jiného materiálu než PVC prokázána po dobu nejvýše 48 hodin při teplotě uchovávání 2 až 8 °C.

Infuzní roztok docetaxelu je supersaturovaný, proto může během času krystalizovat. Pokud se objeví krystaly, roztok již nesmí být použit a je třeba jej zlikvidovat.

- Stejně jako u všech parenterálních přípravků je třeba infuzní roztok před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny je nutno vyřadit.

Likvidace:

Veškerý materiál používaný k ředění a podání infuze je třeba zlikvidovat v souladu se standardními postupy. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.