

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docefrez 20 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková lahvička s práškem obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 24 mg docetaxelu.

Pomocné látky: rozpouštědlo obsahuje 35,4 % (hm.) ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro přípravu koncentrátu pro infuzní roztok.

Bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo je viskózní, čirý a bezbarevný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

Docefrez 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).

Docefrez 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.

Docefrez 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.

Docefrez 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.

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

### Nemalobuněčný karcinom plic

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

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

### Karcinom prostaty

Docetaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu.

### Adenokarcinom žaludku

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

### Karcinom hlavy a krku

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

### Doporučená dávka:

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). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF. U karcinomu prostaty je při současném podávání prednisonu nebo prednisolonu doporučena premedikace perorálním dexametazonem 8 mg, 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Docetaxel je podáván v jednod hodinové infuzi jednou za 3 týdny.

### Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními uzlinami a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> podaného v jednod hodinové 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 metastazujícím 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> každé tři týdny, trastuzumab je podáván týdně. V pivotní studii byla úvodní infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s capecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, capecitabin 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. Pro výpočet dávky capecitabinu podle plochy povrchu těla viz souhrn údajů o přípravku capecitabin.

#### 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

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

#### Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m<sup>2</sup> ve formě jednododinové infuze, následované cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> ve formě 1-3 hodiny trvající infuze (obě pouze v den 1). Dále pak 5-fluorouracil 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-fluorouracilu 750 mg/m<sup>2</sup> za den po dobu pěti dní. Tento režim je podáván každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)  
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (squamous cell carcinoma of the head and neck - 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 fluorouracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den, formou kontinuální infuze ve dnech 1 až 4. Toto schéma se aplikuje každé 3 týdny ve 3 cyklech. Po chemoterapii by pacienti měli dostat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinou a 5-fluorouracilu 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 neutropenicickou 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 cisplatin viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

#### V kombinaci s capecitabinem:

- Úprava dávek capecitabinu viz souhrn údajů o přípravku capecitabin.
- Pokud se u nemocného poprvé objeví toxicita stupně 2, která přetrvává v době podání další série docetaxelu a capecitabinu, 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-fluorouracilem:

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-fluorouracilem (5-FU):

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

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

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

#### Zvláštní skupiny:

##### Nemocní s poškozením jater:

Na základě farmakokinetických údajů 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 1,5 násobek horní hranice normy (upper limit of normal - ULN) a současného zvýšení alkalické fosfatázy na více než 2,5 násobek ULN doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než ULN a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5 násobek ULN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6 násobek ULN nelze doporučit ani snížení dávky a docetaxel, mimo přísně odůvodněné případy, nelze podávat.

Z pivotní klinické studie u pacientů s adenokarcinomem žaludku léčených kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem 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 údaje.

##### Pediatrická populace:

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

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

##### Starší osoby:

Na základě populační analýzy farmakokinetiky nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s capecitabinem se u nemocných ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky capecitabinu na 75 % (Viz souhrn údajů o přípravku capecitabin).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů < 1500 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 produktů, 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  $> 1500$  buněk/ $\text{mm}^3$  (viz bod 4.2).

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

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

U 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).

## Hypersenzitivní reakce

Pacienti by měli být pozorně sledováni, zda u nich zejména v průběhu první a druhé infuze nedochází k hypersenzitivním reakcím. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout v průběhu několika málo minut po počátku infuze docetaxelu. Měly by proto být k dispozici prostředky pro léčbu hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími symptomy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka či erytém, však vyžadují okamžité přerušeni léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, by neměl být docetaxel znovu podáván.

## Kožní reakce

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

## Retence tekutin

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

## Pacienti s poškozením jater

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

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

Z pivotní klinické studie u pacientů s adenokarcinomem žaludku léčených kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem 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 léčených docetaxelem v kombinaci.

#### Nemocní s poškozením ledvin

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

#### Nervový systém

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

#### Kardiotoxicita

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

Pokud je nemocná kandidátkou pro léčbu 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 rozvinout srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

#### Ostatní

Během léčby musí pacienti i pacientky dodržovat kontracepční opatření; muži musí tato opatření dodržovat ještě minimálně po dobu 6 měsíců po skončení léčby (viz bod 4.6).

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

Pokud se u nemocné 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 a průjem s neutropenií nebo bez neutropenie mohou být časnou manifestací závažné gastrointestinální toxicity a musí být neodkladně vyhodnoceny a léčeny.

##### Městnavé srdeční selhání

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být nemocné monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání.

##### Leukémie

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

##### Nemocné s 4+ uzlinami

Poměr prospěch/riziko kombinace TAC nebyl u pacientek s 4+ uzlinami při průběžné analýze plně definován (viz bod 5.1).

##### Starší nemocné

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

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 ve věku 65 let a více léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je v porovnání s mladšími pacienty incidence poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší. Incidence horečky, průjmu, anorexie a periferních otoků byla o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 75 let a více ve srovnání s mladšími než 65 let.



Ve studii s 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-fluorouracilem, 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, 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.

#### Ethanol

Tento přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg v jedné dávce.

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

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

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

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

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

Docetaxel by měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří současně dostávají silné inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako je ritonavir, azolová antimykotika jako je ketokonazol nebo itraconazol). Studie lékových interakcí provedená u pacientů léčených ketokonazolem a docetaxelem ukázala, že clearance docetaxelu byla působením ketokonazolu snížena na polovinu, pravděpodobně proto, že metabolismus docetaxelu zahrnuje CYP3A4 jako hlavní (jedinou) metabolickou dráhu. Dokonce i při nižších dávkách se může vyskytnout nižší tolerance docetaxelu.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

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

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

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

V průběhu léčby je nutno používat účinnou antikoncepci.

V neklinických studiích měl docetaxel genotoxické účinky a může mít vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3).

Proto se mužům užívajícím docetaxel doporučuje nepočít dítě do 6 měsíců po léčbě a před léčbou se poradit o možnostech konzervace spermatu.

#### Kojení:

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

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

- 1312 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, respektive u 121 pacientů v dávce 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 capecitabinem.
- 332 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (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-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

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

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

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

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy imunitního systému

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

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pleurální 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).

#### Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaný samostatně:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4 %); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická 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; Hemorragie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nevolnost (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká 0,2 %); bolest břicha (těžká 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké 0,3 %)	Ezofagitida (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	Reakce v místě infuze; 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 %)	

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

Poruchy nervového systému:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní  
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.

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaný samostatně:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
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	Nevolnost (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		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 %)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem:

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

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); Anemie (G3/4: 6,9 %) Trombocytopenie (G4:0,5 %)	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní 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	Nevolnost (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 %)	Reakce v místě infuze; 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 %)

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s trastuzumabem:

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse;	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Parestesie; Bolest hlavy; Dysgeusie; Hypoesthesie	
Oční poruchy	Zvýšené slzení; zánět spojivek	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitis; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost; 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 hmotnosti	

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 kritérii). 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).



Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s capecitabinem:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: < 1 %); Parestesie (G3/4: < 1 %)	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 %); Nevolnost (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 tkáně	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %) Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitís; Erytematózní vyrážka (G3/4: <1 %); Zabarvení nehtů; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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 %)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky ≥ 10 % pacientů</b>	<b>Časté nežádoucí účinky &gt; 1 až &lt; 10 % pacientů</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	Nevolnost (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		Artralgie (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 %)	

Adjuvantní léčba přípravkem docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními uzlinami (TAX 316) a s negativními uzlinami (GEICAM 9805) – souhrnná data::

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4%); Neutropenická infekce (G3/4: 2,7%)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Trombocytopenie (G3/4: 1,6%); Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6%)	

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

Poruchy nervového systému:

Periferní senzoričká neuropatie přetrvávala během sledování po léčbě u 12 z 83 nemocných, u kterých byla přítomna při ukončení chemoterapie.

Srdeční poruchy:

U 18 z 1276 pacientek bylo během sledování po léčbě hlášeno rovněž městnavé srdeční selhání. Ve studii u pacientek s pozitivními uzlinami (TAX 316) zemřela v každém rameni jedna nemocná na srdeční selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Alopecie přetrvávala během sledování po léčbě u 25 ze 736 nemocných, které měly alopecii při ukončení chemoterapie.

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu:

Amenorhea přetrvávala během sledování po léčbě u 140 z 251 nemocných, které měly amenorheu při ukončení chemoterapie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Periferní edém přetrvával během sledování po léčbě u 18 ze 112 nemocných, které měly periferní edém při ukončení chemoterapie ve studii TAX 316, zatímco lymfedém přetrvával u 4 z 5 pacientek s lymfedémem na konci chemoterapie ve studii GEICAM 9805.

Akutní leukémie / Myelodysplastický syndrom

Během sledování po léčbě v středně dlouhém trvání 77 měsíců se vyskytla akutní leukémie u 1 pacientky z 532 (0,2 %) pacientek, které byly léčeny docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem ve studii GEICAM 9805. U pacientek léčených fluorouracilem, doxorubicinem a cyklofosfamidem nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky v obou skupinách nebyl diagnostikován myelodysplastický syndrom.

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>Bez primární profylaxe (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	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky &gt;</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 slizivost (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 %); Nevolnost (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0%)	Svědivá vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

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).

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u karcinomu hlavy a krku:

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

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

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX324)

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %);	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzorycká 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 %)	
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Průjem (G3/4: 6,8 %); Ezofagitida/dysfagie/odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorrhagie (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

## Zkušenosti po uvedení na trh

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

V souvislosti s podáváním docetaxelu v kombinaci s jinými chemoterapeutiky a/nebo s radioterapií byly hlášeny velmi vzácné případy akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu.

### Poruchy krve a lymfatického systému:

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

### Poruchy imunitního systému:

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

### Poruchy nervového systému:

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

### Poruchy oka:

Byly hlášeny velmi vzácné případy přechodných poruch zraku (jiskření, záblesky světla, skotom), které se typicky objevují během infuze léčivého přípravku a v souvislosti s hypersenzitivními reakcemi. 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.

### Poruchy ucha a labyrintu:

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

### Srdeční poruchy:

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

### Cévní poruchy:

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácně byl zaznamenány akutní syndrom respirační tísně, intersticiální pneumonie a plicní fibróza. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonie.

### Gastrointestinální poruchy:

Vzácně byl hlášen výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, gastrointestinální perforace, ischemická kolitida, kolitida a neutropenická enterokolitida. Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

### Poruchy jater a žlučových cest:

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

### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácně byly při léčbě docetaxelem popsány kožní lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, na jejichž vzniku se však mohou v některých případech podílet další souběžné faktory. U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém.



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

Vzácně byla zaznamenána radiační „recall“ reakce.

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

## **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-SCF 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

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.

*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" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

#### Klinická data

##### Karcinom prsu

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

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a celkovým stavem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 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 fluorouracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny v 6 cyklech. 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 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.

Průběžná analýza byla provedena při střední době sledování 55 měsíců. Bylo prokázáno významně delší beznádorové přežití v rameni TAC ve srovnání s ramenem FAC. Incidence relapsů v 5 letech byla nižší u nemocných, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly FAC (25 % versus 32 %), to znamená absolutní redukci rizika o 7 % ( $p = 0,001$ ). Celkové přežití 5 let bylo rovněž významně vyšší v rameni TAC ve srovnání s FAC (87 versus 81 %), to znamená absolutní redukci rizika úmrtí o 6 % ( $p = 0,008$ ). Byly analyzovány podskupiny nemocných v rameni TAC podle perspektivně definovaných hlavních prognostických faktorů:

Podskupina nemocných	Počet nemocných	Beznádorové přežití			Celkové přežití		
		Poměr rizik*	95% CI	P=	Poměr rizik*	95% CI	P=
Celkem	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Při průběžném vyhodnocení nebyl prokázán prospěšný účinek TAC u nemocných se 4 a více pozitivními uzlinami (37 % populace), tento efekt je méně výrazný než u nemocných s 1-3 pozitivními uzlinami. Poměr prospěch/riziko nebyl u nemocných s 4 a více pozitivními uzlinami v tomto stádiu analýzy plně definován.

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

Údaje z multicentrické otevřené randomizované klinické studie podporují použití přípravku docetaxel 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 docetaxel 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 fluorouracilem 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. docetaxel byl podáván v 1-hodinové infuzi, všechny ostatní 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/neboPgR+ 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.

Střední doba sledování po léčbě byla 77 měsíců. Ve skupině TAC byla doba přežití bez onemocnění signifikantně delší, 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). Celkové přežití (Overall Survival, OS) bylo také 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.

Na základě prospektivně definovaných hlavních prognostických faktorů byly analyzovány podskupiny pacientek léčených TAC (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:

Podskupiny	TAC	FAC	Poměr rizika (TAC/FAC)	hodnota p
	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	
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-fluorouracil, doxorubicin a cyklofosfamid

CI = interval spolehlivosti; ER = receptor pro estrogen

PR = receptor pro progesteron

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

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

#### *Docetaxel v monoterapii*

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

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycinem C a vinblastinem (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týdnů a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Docetaxel zvýšil procento odpovědí (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 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 %).

#### *Docetaxel v kombinaci s doxorubicinemxxx*

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) a docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) s cyklofosfamidem ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (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 %), průjmů (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 kardiotoxicity: 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 pacientka zemřela na septický šok a 3 na městnavé srdeční selhání).

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

#### *Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem:*

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

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

TTP (time to progression) – doba do progresu

"ne" - nestanoveno nebo dosud nedosazeno.

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

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

#### *Docetaxel v kombinaci s capecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s capecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Ve studii bylo 255 pacientek randomizováno do ramene s docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a capecitabinem (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 capecitabin (p = 0,0126). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + capecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědí u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + capecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); p = 0,0058. Doba do progresu onemocnění byla delší u kombinace docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Střední doba do progresu byla 186 dní (docetaxel + capecitabin) versus 128 dní (docetaxel samotný).

#### *Nemalobuněčný karcinom plic (Non-small Cell Lung Cancer; NSCLC)*

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

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/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 odpovědí bylo 6,8 % u hodnotitelných nemocných a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s 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 odpovědí 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 odpovědí (%):	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

\*: Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stadium onemocnění a oblast, kde probíhala léčba), 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 účinnost.

#### Karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u nemocných s karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III. Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem KPS  $\geq$  60 % do následujících ramen:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny v 10 cyklech.
- 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 prednisonem nebo prednisolonem 5 mg dvakrát denně podávaným kontinuálně.

U nemocných, kteří byli léčeni docetaxelem každé tři týdny, bylo zaznamenáno signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s nemocnými léčenými mitoxantronem. Prodloužení přežití pozorované v rameni s týdenním docetaxelem nebylo statisticky významné ve srovnání s kontrolním ramenem s mitoxantronem. Výsledky účinnosti 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†*	0,0094	0,3624	--
Počet pacientů	291	282	300
Procento PSA** odpovědí	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 odpovědí 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.

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

\* *Nestratifikovaný log rank test*

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

Analýza aktualizace doby přežití provedená při následném sledování 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 následného sledování.

Celková kvalita života (QoL) a výsledky klinického zlepšení konzistentně ukazují zlepšení ve prospěch TCF ramene. U pacientů léčených TCF byla prodloužena doba do dosažení 5 % konečného zhoršení 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 (TAX 323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do jednoho ze 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, 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 malá 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 PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití (OS) 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) Upravený poměr rizika (95 % CI) *p- hodnota	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95 % CI) poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
	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)
	0,006	
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)
	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) **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

\*\*\* Chi-square test

#### *Parametry kvality života*

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

#### *Parametry klinického přínosu*

Hodnotící škála pro rakovinu hlavy a krku s podskupinami, navržená, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav výživy, 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 (TAX 324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 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-fluorouracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny, celkem proběhly 3 cykly. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, 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-fluorouracilu (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 neprogredovali, 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% interval spolehlivosti (CI) = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cíl, doba přežití bez 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 (v měsících) (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)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p - hodnota	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p - hodnota	0,209	

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

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

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

NA-neuvádí se

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 poločasem fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým efluxem docetaxelu z periferního kompartmentu. 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.

U tří pacientů s nádorem byla provedena studie pomocí uhlíkem <sup>14</sup>C značeného docetaxelu. 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.

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. 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 (ULN) a současně hodnota alkalické fosfatázy  $\geq$  2,5násobek ULN), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2). 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.

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.

Studie fáze I hodnotící efekt capecitabinu na farmakokinetiku docetaxelu a opačně neprokázaly žádný vliv capecitabinu na farmakokinetiku docetaxelu (C<sub>max</sub> a plocha pod křivkou - AUC) ani vliv docetaxelu na farmakokinetiku významného metabolitu capecitabinu 5'-DFUR.

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.

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

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

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

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Rozpouštědlo:

Ethanol, bezvodý

Polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

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

**Nepoužívejte žádná zařízení nebo přípravky z PVC. Docefrez není kompatibilní se zařízeními nebo přípravky z PVC.**

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Lahvička

2 roky

#### *Rekonstituovaný roztok*

Rekonstituovaný roztok obsahuje 24 mg/ml docetaxelu a měl by být spotřebován ihned po přípravě.

Byla prokázána chemická i fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku po dobu 8 hodin, pokud je uchováván buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při teplotě do 25 °C a po dobu 4 hodin v případě finálního roztoku pro infuzi při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Nepoužije-li se okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C).

Nezmrazujte.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

Docefrez 20 mg prášek a rozpouštědlo pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok.

#### Lahvička s práškem:

1 lahvička z čirého skla o objemu 5 ml s šedou brombutylovou gumovou zátkou s tmavě zeleným hliníkovým uzávěrem

#### Lahvička s rozpouštědlem:

1 lahvička z čirého skla typu I o objemu 1 ml s šedou brombutylovou gumovou zátkou s tmavě modrým hliníkovým uzávěrem.

Každá krabička obsahuje:

- jednu jednodávkovou lahvičku s práškem obsahující 20 mg docetaxelu (plus 22% přeplnění: 24,4 mg) a
- jednu jednodávkovou lahvičku s rozpouštědlem obsahující 1 ml rozpouštědla pro Docefrez.

Přeplnění zajišťuje, že po zředění celým objemem přiložené lahvičky s rozpouštědlem, bude možné z lahvičky odebrat minimální extrahovatelný objem rekonstituovaného koncentráту obsahujícího 20 mg, resp. 80 mg docetaxelu.

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

Docetaxel je cytostatikum a stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků docetaxelu příslušnou opatrnost. Ve všech krocích je potřeba dodržovat odpovídající aseptický postup.

Pokud se docetaxel ve formě prášku, rekonstituovaný koncentrát nebo roztok pro infuzi dostane do kontaktu s kůží, zasažené místo ihned důkladně omyjte vodou a mýdlem. Pokud se docetaxel ve formě prášku, rekonstituovaný koncentrát nebo roztok pro infuzi dostane do kontaktu se sliznicí, zasažené místo ihned důkladně omyjte vodou.

Rekonstituovaný koncentrát i roztok pro infuzi je potřeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztok obsahující sraženiny musí být zlikvidován.

**Nepoužívejte žádná zařízení nebo přípravky z PVC. Docefrez není kompatibilní se zařízeními nebo přípravky z PVC.**

**Prášek a rozpouštědlo Docefrez pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok jsou pouze na jedno použití.**

#### Pokyny pro rekonstituci

Pro přípravu požadované dávky pro pacienta může být zapotřebí obsahu více než jedné lahvičky. Např. příprava dávky 140 mg docetaxelu vyžaduje jedno balení po 80 mg a tři balení po 20 mg. Požadovaný počet lahviček s Docefrezem ve formě prášku ponechte 5 minut temperovat na pokojovou teplotu (15 – 25 °C).

Pomocí stříkačky s jehlou vytáhněte celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro Docefrez a vstříkněte jej do příslušné ampule s Docefrezem ve formě prášku.

Důkladně protřepejte, aby došlo k úplnému rozpuštění prášku (prášek se rozpustí za méně než 90 sekund).

Rekonstituovaný roztok obsahuje přibližně 24 mg/ml docetaxelu a měl by být spotřebován ihned po přípravě.

#### Příprava infuzního roztoku

Po rekonstituci obsahuje každá lahvička extrahovatelný objem koncentráту přibližně 0,84 ml, což odpovídá přibližně 20 mg docetaxelu. Pomocí kalibrované injekční stříkačky s jehlou, natáhněte objem koncentráту (24,4 mg/ml docetaxelu), který odpovídá požadované dávce (mg) pro pacienta (z odpovídajícího počtu ampulí).

Tento objem koncentráту vstříkněte do infuzního vaku nebo lahve o objemu 250 ml obsahujícího buď roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) nebo roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro infuzi.

Je-li požadována dávka docetaxelu větší než 200 mg, je potřeba použít větší objem infuzního média tak, aby koncentrace docetaxelu ve finálním roztoku pro infuzi nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Roztok v infuzním vaku nebo lahvi manuálně promíchejte houpavým pohybem.

#### Způsob podávání

Infuzní roztok docetaxelu by měl být použit v průběhu 4 hodin a podáván asepticky ve formě jednodinové infuze při pokojové teplotě a normálních světelných podmínkách.

#### Likvidace

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp  
Nizozemsko  
tel: +31-23-5685501  
fax: +31-23-5685505

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/10/630/001

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

Datum první registrace: 10 květen 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto produktu jsou dostupné na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docefrez 80 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková lahvička s práškem obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého).  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 24 mg docetaxelu.

Pomocné látky: rozpouštědlo obsahuje 35,4 % (hm.) ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro přípravu koncentrátu pro infuzní roztok.

Bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo je viskózní, čirý a bezbarevný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

Docefrez 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).

Docefrez 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.

Docefrez 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.

Docefrez 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.

Docefrez v kombinaci s capecitabinem 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

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

Docefrez 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

Docefrez v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu.

#### Adenokarcinom žaludku

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

#### Karcinom hlavy a krku

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

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

#### Doporučená dávka:

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). Za účelem zmírnění hematologické toxicity může být profylakticky podán G-CSF. U karcinomu prostaty je při současném podávání prednisonu nebo prednisolonu doporučena premedikace perorálním dexametazonem 8 mg, 12 hodin, 3 hodiny a 1 hodinu před infuzí docetaxelu (viz bod 4.4).

Docetaxel je podáván v jednododinové infuzi jednou za 3 týdny.

#### Karcinom prsu

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

K léčbě nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m<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> každé tři týdny, trastuzumab je podáván týdně. V pivotní studii byla úvodní infuze docetaxelu podána následující den po první dávce trastuzumabu. Následující dávky docetaxelu byly podány bezprostředně po ukončení infuze trastuzumabu, pokud byla předchozí dávka trastuzumabu dobře tolerována. Dávka a aplikace trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s capecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> každé tři týdny, capecitabin 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. Pro výpočet dávky capecitabinu podle plochy povrchu těla viz souhrn údajů o přípravku capecitabin.

#### 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 3060 minut. K léčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii.

#### Karcinom prostaty

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

#### 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-fluorouracil 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-fluorouracilu 750 mg/m<sup>2</sup> za den po dobu pěti dní. Tento režim je podáván každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie by pacienti měli podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)  
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (squamous cell carcinoma of the head and neck - 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 fluorouracilem 1000 mg/m<sup>2</sup>/den, formou kontinuální infuze ve dnech 1 až 4. Toto schéma se aplikuje každé 3 týdny ve 3 cyklech. Po chemoterapii by pacienti měli dostat chemoradioterapii.

Pro úpravu dávek cisplatinou a 5-fluorouracilu 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 neutropenicickou 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 cisplatin viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

#### V kombinaci s capecitabinem:

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prodloužené 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-fluorouracilem (5-FU):

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

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

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

#### Zvláštní skupiny:

##### Nemocní s poškozením jater:

Na základě farmakokinetických údajů 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 1,5 násobek horní hranice normy (upper limit of normal - ULN) a současného zvýšení alkalické fosfatázy na více než 2,5 násobek ULN doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m<sup>2</sup> (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s hladinou sérového bilirubinu vyšší než ULN a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5 násobek ULN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6 násobek ULN 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.

Z pivotní klinické studie u pacientů s adenokarcinomem žaludku léčených kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem 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 žádné údaje.

##### 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 osoby:

Na základě populační analýzy farmakokinetiky nejsou pro podávání u starších osob žádné zvláštní pokyny. Při užití kombinace s capecitabinem se u nemocných ve věku 60 let a starších doporučuje snížení úvodní dávky capecitabinu na 75 % (Viz souhrn údajů o přípravku capecitabin).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů < 1500 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 produktů, 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  $> 1500$  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-fluorouracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF by měli profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF by měli být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U 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).

## Hypersenzitivní reakce

Pacienti by měli být pozorně sledováni, zda u nich zejména v průběhu první a druhé infuze nedochází k hypersenzitivním reakcím. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout v průběhu několika málo minut po počátku infuze docetaxelu. Měly by proto být k dispozici prostředky pro léčbu hypotenze a bronchospasmu. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci s lehčími symptomy, jako je zarudnutí nebo lokalizovaná kožní reakce, není to důvodem k přerušení léčby. Těžké reakce, jako je těžká hypotenze, bronchospasmus nebo generalizovaná vyrážka či erytém, však vyžadují okamžité přerušení léčby docetaxelem a zahájení odpovídající léčby. Pacientům, u kterých se vyvinula závažná hypersenzitivní reakce, by neměl být docetaxel znovu podáván.

## Kožní reakce

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

## Retence tekutin

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

## Pacienti s poškozením 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 ULN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek ULN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako jsou toxická úmrtí včetně sepse a krvácení ze zažívacího traktu, které může být fatální; dále febrilní neutropenie, infekce, trombocytopenie, stomatitida a astenie. Proto je u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů (JT) doporučená dávka docetaxelu 75 mg/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 ULN a/nebo s hodnotami ALT a AST 3,5krát vyššími než ULN se současnými hodnotami alkalické fosfatázy 6násobně vyššími než ULN nelze již doporučit ani snížení dávky a docetaxel mimo přísně odůvodněné případy nelze podávat.

Z pivotní klinické studie u léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku léčených kombinací s cisplatinou a 5-fluorouracilem 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 léčených docetaxelem v kombinaci.

#### Nemocní s poškozením ledvin

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

#### Nervový systém

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

#### Kardiotoxicita

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

Pokud je nemocná kandidátkou pro léčbu 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 rozvinout srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

#### Ostatní

Během léčby musí pacienti i pacientky dodržovat kontracepční opatření; muži musí tato opatření dodržovat ještě minimálně po dobu 6 měsíců po skončení léčby (viz bod 4.6).

#### Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

##### Komplikovaná neutropenie

Pokud se u nemocné 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 a průjem s neutropenií nebo bez neutropenie mohou být časnou manifestací závažné gastrointestinální toxicity a musí být neodkladně vyhodnoceny a léčeny.

##### Městnavé srdeční selhání

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být nemocné monitorovány na přítomnost symptomů městnavého srdečního selhání.

##### Leukémie

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

##### Nemocné s 4+ uzlinami

Poměr prospěch/riziko kombinace TAC nebyl u pacientek s 4+ uzlinami při průběžné analýze plně definován (viz bod 5.1).

##### Starší nemocné

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

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 ve věku 65 let a více léčených docetaxelem jednou za 3 týdny je v porovnání s mladšími pacienty incidence

poškození nehtů o  $\geq 10\%$  vyšší. Incidence horečky, průjmů, anorexie a periferních otoků byla o  $\geq 10\%$  vyšší u nemocných ve věku 75 let a více ve srovnání s mladšími než 65 let.

Ve studii s 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-fluorouracilem, 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, 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.

#### Ethanol

Tento přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg v jedné dávce.

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

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

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

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

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

Docetaxel by měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří současně dostávají silné inhibitory CYP3A4 (např. inhibitory proteázy jako je ritonavir, azolová antimykotika jako je ketokonazol nebo itraconazol). Studie lékových interakcí provedená u pacientů léčených ketokonazolem a docetaxelem ukázala, že clearance docetaxelu byla působením ketokonazolu snížena na polovinu, pravděpodobně proto, že metabolismus docetaxelu zahrnuje CYP3A4 jako hlavní (jedinou) metabolickou dráhu. Dokonce i při nižších dávkách se může vyskytnout nižší tolerance docetaxelu.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

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

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce



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

V průběhu léčby je nutno používat účinnou antikoncepci.

V neklinických studiích měl docetaxel genotoxické účinky a může mít vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3).

Proto se mužům užívajícím docetaxel doporučuje nepočít dítě do 6 měsíců po léčbě a před léčbou se poradit o možnostech konzervace spermatu.

**Kojení:**

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

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

- 1312 nemocných léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, respektive u 121 pacientů v dávce 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 capecitabinem.
- 332 nemocných léčených docetaxelem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (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-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

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

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

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky samotného docetaxelu jsou: neutropenie (která byla reversibilní a nebyla kumulativní; Střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 7 dní a střední doba trvání těžké neutropenie ( $< 500$  buněk/mm<sup>3</sup>) byla 7 dní), anemie, alopecie, nevolnost, 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 capecitabinem 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 capecitabin).

U docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy imunitního systému

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

#### Poruchy nervového systému

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

Retence tekutin zahrnuje případy jako je periferní edém a méně často pleurální 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).

#### Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> podávaný samostatně:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %; včetně sepse a pneumonie, fatální v 1,7 %)	Infekce spojená s G4 neutropenií (G3/4: 4,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 76,4%); Anemie (G3/4: 8,9 %); Febrilní neutropenie	Trombocytopenie (G4: 0,2 %)	

Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 5,3 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická 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; Hemorragie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nevolnost (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká 0,2 %); bolest břicha (těžká 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké 0,3 %)	Ezofagitida (těžká: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (těžké 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná 1,4 %)	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %) Astenie (těžká 11,2 %); Bolest	Reakce v místě infuze; 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 %)	

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

Poruchy nervového systému:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácné: jeden případ alopecie, která po ukončení studie nebyla reverzibilní  
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.

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> podávaný samostatně:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
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	Nevolnost (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8 %); Průjem (G3/4: 1,7 %)	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie; Kožní reakce (G3/4: 0,8 %)	Poruchy nehtů (závažné 0,8 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		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 %)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s doxorubicinem:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzoričká neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání; Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost (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	Reakce v místě infuze	
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 %)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou:

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

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s trastuzumabem:

Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %); Febrilní neutropenie (včetně neutropenie spojené s horečkou a užíváním antibiotik) nebo neutropenická sepse;	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie	
Psychiatrické poruchy	Nespavost	
Poruchy nervového systému	Paresthesie; Bolest hlavy; Dysgeusie; Hypoaesthesie	
Oční poruchy	Zvýšené slzení; zánět spojivek	
Srdeční poruchy		Srdeční selhání
Cévní poruchy	Lymfedém	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe; Faryngolaryngeální bolest; Nasofaryngitis; Dyspnoe; Kašel; Rýma	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost; 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	

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 kritérii). 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).

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s capecitabinem:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %); Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %); Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: < 1 %); Parestesie (G3/4: < 1 %)	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 %); Nevolnost (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 tkáně	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %) Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitís; Erytematózní vyrážka (G3/4: <1 %); Zabarvení nehtů; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 2 %); Arthralgie (G3/4: 1 %)	Bolest končetin (G3/4: < 1 %); Bolest zad (G3/4: 1 %)
Celkové poruchy a reakce 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 %)



Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s prednisonem a prednisolonem:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</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	Nevolnost (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 %)	

Adjuvantní léčba 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:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %); neutropenická infekce (G3/4: 2,7 %).		
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	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		

a výživy			
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	Nausea (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 (G3/4: <0.1%); Poruchy kůže (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Arthralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorhea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4::10,0 %); Pyrexie (G3/4::NA); Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0%); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2%)	

Poruchy nervového systému:

Periferní senzoričká neuropatie přetrvávala během sledování po léčbě u 12 z 83 nemocných, u kterých byla přítomna při ukončení chemoterapie.

Srdeční poruchy:

U 18 z 1276 pacientek bylo během sledování po léčbě hlášeno rovněž městnavé srdeční selhání. Ve studii u pacientek s pozitivními uzlinami (TAX 316) zemřela v každém rameni jedna nemocná v každém rameni zemřela na srdeční selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Alopecie přetrvávala během sledování po léčbě u 25 ze 736 nemocných, které měly alopecii při ukončení chemoterapie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Amenorhea přetrvávala během sledování po léčbě u 140 z 251 nemocných, které měly amenorheu při ukončení chemoterapie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Periferní edém přetrvával během sledování po léčbě u 18 ze 112 nemocných, které měly periferní edém při ukončení chemoterapie ve studii TAX 316, zatímco lymfedém přetrvával u 4 z 5 pacientek s lymfedémem na konci chemoterapie ve studii GEICAM 9805.

Akutní leukémie / Myelodysplastický syndrom

Během sledování po léčbě v středně dlouhém trvání 77 měsíců se vyskytla akutní leukémie u 1 pacientky z 532 (0,2 %) pacientek, které byly léčeny docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem ve studii GEICAM 9805. U pacientek léčených fluorouracilem, doxorubicinem a cyklofosfamidem nebyly hlášeny žádné případy. U žádné pacientky v obou skupinách nebyl diagnostikován myelodysplastický syndrom.

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>Bez primární profylaxe (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)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem u adenokarcinomu žaludku:

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky &gt;</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 sensorická 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 %); Nevolnost (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Ezofagitida/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 %)	

*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).

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem (u karcinomu hlavy a krku):

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 6,3 %); Neutropenická infekce		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 76,3 %); Anemie (G3/4: 9,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 5,2 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (nezávažná)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,6 %)	Závrať	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz Zánět spojivek	
Poruchy ucha a labyrintu		Poruchy sluchu	
Srdeční poruchy		Ischémie myokardu (G3/4: 1,7 %);	Arytmie (G3/4: 0,6 %)
Cévní poruchy		Žilní poruchy (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost (G3/4: 0,6 %); Stomatitida (G3/4: 4,0 %);	Zácpa Ezofagitida/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,6 %);	

	Průjem (G3/4: 2,9 %); Zvracení (G3/4: 0,6 %)	Bolest břicha; Dyspepsie; Gastrointestinální krvácení (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 10,9 %)	Svědivá vyrážka; Suchá kůže; Olupování kůže (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Celkové poruchy a 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)

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MeDRA</b>	<b>Velmi časté nežádoucí účinky</b>	<b>Časté nežádoucí účinky</b>	<b>Méně časté nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %);	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anémie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie (G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	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 %)	
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); Průjem (G3/4: 6,8 %);	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinální bolest (G3/4: 1,2 %); Gastrointestinální hemorrhagie (G3/4:	

	Ezofagitida/dysfagie/ odynofagie (G3/4: 12,0 %); Zácpa (G3/4: 0,4 %)	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

#### Zkušenosti po uvedení na trh

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

V souvislosti s podáváním docetaxelu v kombinaci s jinými chemoterapeutiky a/nebo s radioterapií byly hlášeny velmi vzácné případy akutní myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu.

##### Poruchy krve a lymfatického systému:

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

##### Poruchy imunitního systému:

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

##### Poruchy nervového systému:

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

##### Poruchy oka:

Byly hlášeny velmi vzácné případy přechodných poruch zraku (jiskření, záblesky světla, skotom), které se typicky objevují během infuze léčivého přípravku a v souvislosti s hypersenzitivními reakcemi. 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.

##### Poruchy ucha a labyrintu:

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

##### Srdeční poruchy:

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

##### Cévní poruchy:

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

##### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Vzácně byl zaznamenány akutní syndrom respirační tísně, intersticiální pneumonie a plicní fibróza. U pacientů léčených současně radioterapií byly vzácně zaznamenány případy radiační pneumonie.

#### Gastrointestinální poruchy:

Vzácně byl hlášen výskyt dehydratace v důsledku poruchy zažívacího traktu, gastrointestinální perforace, ischemická kolitida, kolitida a neutropenická enterokolitida. Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

#### Poruchy jater a žlučových cest:

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

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácně byly při léčbě docetaxelem popsány kožní lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, na jejichž vzniku se však mohou v některých případech podílet další souběžné faktory. U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém.

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

Vzácně byla zaznamenána radiační „recall“ reakce.

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

## **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-SCF 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

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

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

*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" resistance. *In vivo* je docetaxel nezávislý na dávkovacím schématu a má široké spektrum experimentální protinádorové aktivity proti pokročilým myším a lidským transplantovaným tumorům.

## Klinická data

### Karcinom prsu

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

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě nemocných s operabilním karcinomem prsu s pozitivními uzlinami a celkovým stavem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) > 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 cyklofosfamidu 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m<sup>2</sup> následovaným fluorouracilem 500 mg/m<sup>2</sup> a cyklofosfamidem 500 mg/m<sup>2</sup> (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny v 6 cyklech. 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.

Průběžná analýza byla provedena při střední době sledování 55 měsíců. Bylo prokázáno významně delší beznádorové přežití v rameni TAC ve srovnání s ramenem FAC. Incidence relapsů v 5 letech byla nižší u nemocných, které dostávaly TAC ve srovnání s těmi, které měly FAC (25 % versus 32 %), to znamená absolutní redukci rizika o 7 % (p = 0,001). Celkové přežití 5 let bylo rovněž významně vyšší v rameni TAC ve srovnání s FAC (87 versus 81 %), to znamená absolutní redukci rizika úmrtí o 6 % (p = 0,008). 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=
Celkem	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Při průběžném vyhodnocení nebyl prokázán prospěšný účinek TAC u nemocných se 4 a více pozitivními uzlinami (37 % populace), tento efekt je méně výrazný než u nemocných s 1-3 pozitivními uzlinami. Poměr prospěch/riziko nebyl u nemocných s 4 a více pozitivními uzlinami v tomto stádiu analýzy plně definován.

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

Údaje z multicentrické otevřené randomizované klinické studie podporují použití přípravku Docetaxel 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 Docetaxel 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 fluorouracilem 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. Docetaxel byl podáván v 1-hodinové infuzi, všechny ostatní 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/neboPgR+ 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.

Střední doba sledování po léčbě byla 77 měsíců. Ve skupině TAC byla doba přežití bez onemocnění signifikantně delší, 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). Celkové přežití (Overall Survival, OS) bylo také 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.

Na základě prospektivně definovaných hlavních prognostických faktorů byly analyzovány podskupiny pacientek léčených TAC (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
Positivní	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 s</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-fluorouracil, 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.

#### *Docetaxel v monoterapii*

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

U nemocných po selhání alkylačních látek byl docetaxel srovnáván s doxorubicinem (75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Docetaxel neovlivnil celkovou dobu přežití (docetaxel 15 měsíců, doxorubicin 14 měsíců, p = 0,38) ani dobu do progresu (docetaxel 27 týdnů, doxorubicin 23 týdnů, p = 0,54), zvýšil však procento odpovědí (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 městnavého srdečního selhání).

U nemocných po selhání antracyklinů byl docetaxel porovnáván s kombinací mitomycinem C a vinblastinem (12 mg/m<sup>2</sup> každých 6 týdnů a 6 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Docetaxel zvýšil procento odpovědí (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 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 %).

#### *Docetaxel v kombinaci s doxorubicinem*

Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 nemocných s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) a docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) s cyklofosfamidem ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (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 kardiotoxicity: 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 pacientka zemřela na septický šok a 3 na městnavé srdeční selhání).

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

#### *Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem:*

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

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab <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 progresu (TTP) (měsíce) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
střední doba přežití (měsíce) (95 % CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

"ne" - nestanovené nebo dosud nedosaženo.

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

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

#### *Docetaxel v kombinaci s capecitabinem*

Data jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s capecitabinem pro léčbu nemocných s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Ve studii bylo 255 pacientek randomizováno do ramene s docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup> v jednodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a capecitabinem (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 capecitabin (p = 0,0126). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + capecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných nemocných (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + capecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); p = 0,0058. Doba do progresu onemocnění byla delší u kombinace docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Střední doba do progresu byla 186 dní (docetaxel + capecitabin) versus 128 dní (docetaxel samotný).

#### *Nemalobuněčný karcinom plic (Non-small Cell Lung Cancer; NSCLC)*

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

Ve studii fáze III u dříve léčených nemocných byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> než u nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Rovněž procento jednoletého přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %). U nemocných léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> byla při porovnání s BSC nižší spotřeba morfinových analgetik (p < 0,01), analgetik nemorfinových (p < 0,01), jiné medikace ve vztahu k onemocnění (p = 0,06) a radioterapie (p < 0,01). Celkové procento odpovědi bylo 6,8 % u hodnotitelných nemocných a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

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

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 nemocných s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s 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 odpovědí 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 odpovědí (%):	31,6	24,5	Léčebný rozdíl: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

\*: Korigováno pro vícenásobné porovnávání a upraveno pro stratifikační faktory (stadium onemocnění a oblast, kde probíhala léčba), 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 účinnost.

#### Karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem u nemocných s karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III. Ve studii bylo randomizováno 1006 nemocných s koeficientem KPS  $\geq$  60 % do následujících ramen:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny v 10 cyklech.
- 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 prednisonem nebo prednisolonem 5 mg dvakrát denně podávaným kontinuálně.

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

Cílová hodnota	Docetaxel každé tři týdny	Docetaxel každý týden	Mitoxantron každé tři týdny
Počet pacientů	335	334	337
Střední doba přežití (měsíce)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Poměr rizik	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
Hodnota p†*	0,0094	0,3624	--

Počet pacientů	291	282	300
Procento PSA** odpovědí	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 odpovědí 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.

#### 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-fluorouracilem (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-fluorouracilem (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 n=221</b>	<b>CF n=224</b>
Střední doba do progresu (v měsících) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Poměr rizik (95% CI) *hodnota p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Střední doba přežití (v měsících) (95% CI) 2-letý odhad (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
Poměr rizik (95% CI) *hodnota p	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	

□

Poměr celkové odpovědi (CR+PR) (%)	36,7	25,4
hodnota p	0,0106	
Progresivní onemocnění jako nejlepší 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 při následném sledování 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 následného sledování.

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

#### Karcinom hlavy a krku

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

Účinnost a bezpečnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku (SCCHN) byly hodnoceny v multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze III (TAX 323). V této studii bylo 358 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým SCCHN a WHO výkonnostním stavem 0 nebo 1 randomizováno do jednoho ze 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 týdny a nejdéle 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 malá 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 obdrželi antibiotickou profylaxi ciprofloxacinem 500 mg perorálně dvakrát denně (nebo ekvivalent) po dobu 10 dní počínaje dnem 5 každého cyklu. Primární cíl této studie, přežití pacientů bez další progresse (PFS), byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větvi,  $p = 0,0042$  (medián PFS: 11,4 vs. 8,3 měsíců) s celkovým mediánem doby sledování 33,7 měsíců. Medián celkového přežití (OS) 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) Upravený poměr rizika (95 % CI) *p- hodnota	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Medián přežití (měsíce) (95 %CI) poměr rizika (95 % CI) **p-hodnota	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
	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)
	0,006	
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)
	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) **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

\*\*\* Chi-square test

*Parametry kvality života*

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

*Parametry klinického přínosu*

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



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

- indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

V randomizované, multicentrické, otevřené studii III. fáze (TAX 324) byla sledována bezpečnost a účinnost docetaxelu v indukční léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. V této studii bylo 501 pacientů s lokálně pokročilým nádorem (SCCHN) a WHO výkonnostním stavem 0 až 1 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-fluorouracilu (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/den od 1. dne do 4. dne. Cykly se opakovaly každé 3 týdny, celkem proběhly 3 cykly. Všichni pacienti, u nichž nemoc neprogredovala, 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-fluorouracilu (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 neprogredovali, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech dostali po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7-týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednodinové 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% interval spolehlivosti (CI) = 0,54-0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cíl, doba přežití bez 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 (v měsících) (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)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p - hodnota	0,070	
Nejlepší celková odpověď (CR + PR) na léčbu ve studii [chemoterapie +/- chemoradioterapie] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p - hodnota	0,209	

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

\* nepřizpůsobený log-rank test

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

\*\*\*Chi square test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání NA-neuvádí se

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 poločasy fází alfa 4 minuty, beta 36 minut a gama 11,1 hodiny. Dlouhá třetí fáze je částečně dána relativně pomalým efluxem výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu. Po podání dávky 100 mg/m<sup>2</sup> jednohodinovou 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.

U tří pacientů s nádorem byla provedena studie pomocí uhlíkem <sup>14</sup>C značeného docetaxelu. 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.

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. 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 (ULN) a současně hodnota alkalické fosfatázy  $\geq$  2,5násobek ULN), se snížila celková clearance v průměru o 27 % (viz bod 4.2). 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.

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.

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

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.

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

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

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

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Rozpouštědlo:

Ethanol, bezvodý

Polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

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

**Nepoužívejte žádná zařízení nebo přípravky z PVC. Docefrez není kompatibilní se zařízeními nebo přípravky z PVC.**

### **6.3 Doba použitelnosti**

*Lahvička*

2 roky

*Rekonstituovaný roztok*

Rekonstituovaný roztok obsahuje 24 mg/ml docetaxelu a měl by být spotřebován ihned po přípravě.

Byla prokázána chemická i fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku po dobu 8 hodin, pokud je uchováván buď při teplotě mezi 2 °C a 8 °C nebo při teplotě do 25 °C a po dobu 4 hodin v případě finálního roztoku pro infuzi při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Nepoužije-li se okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 - 8 °C).

Nezmrazujte.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Docefrez 80 mg prášek a rozpouštědlo pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok.

Lahvička s práškem:

1 lahvička z čirého skla o objemu 15 ml s šedou bromobutylou gumovou zátkou s tmavě zeleným hliníkovým uzávěrem

Lahvička s rozpouštědlem:

1 lahvička z čirého skla typu I o objemu 5 ml s šedou bromobutylou gumovou zátkou s tmavě, modrým hliníkovým uzávěrem.

Každá krabička obsahuje:

- jednu jednodávkovou lahvičku s práškem obsahující 80 mg docetaxelu (plus 18% přeplnění: 94,4 mg) a
- jednu jednodávkovou lahvičku s rozpouštědlem obsahující 4 ml rozpouštědla pro Docefrez (35,4 % (hm.) etanolu v polysorbátu 80).

Přeplnění zajišťuje, že po zředění celým objemem přiložené lahvičky s rozpouštědlem, bude možné z lahvičky odebrat minimální extrahovatelný objem rekonstituovaného koncentráту obsahujícího 20 mg, resp. 80 mg docetaxelu.

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

Docetaxel je cytostatikum a stejně jako u jiných potenciálně toxických látek je nutno zachovávat při manipulaci a přípravě roztoků docetaxelu příslušnou opatrnost. Ve všech krocích je potřeba dodržovat odpovídající aseptický postup.

Pokud se docetaxel ve formě prášku, rekonstituovaný koncentrát nebo roztok pro infuzi dostane do kontaktu s kůží, zasažené místo ihned důkladně omyjte vodou a mýdlem. Pokud se docetaxel ve formě prášku, rekonstituovaný koncentrát nebo roztok pro infuzi dostane do kontaktu se sliznicí, zasažené místo ihned důkladně omyjte vodou.

Rekonstituovaný koncentrát i roztok pro infuzi je potřeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztok obsahující sraženiny musí být zlikvidován.

**Nepoužívejte žádná zařízení nebo přípravky z PVC. Docefrez není kompatibilní se zařízeními nebo přípravky z PVC.**

**Prášek a rozpouštědlo Docefrez pro přípravu koncentráту pro infuzní roztok jsou pouze na jedno použití.**

#### Pokyny pro rekonstituci

Pro přípravu požadované dávky pro pacienta může být zapotřebí obsahu více než jedné lahvičky. Např. příprava dávky 140 mg docetaxelu vyžaduje jedno balení po 80 mg a tři balení po 20 mg. Požadovaný počet lahviček s Docefrezem ve formě prášku ponechte 5 minut temperovat na pokojovou teplotu (15 – 25 °C).

Pomocí stříkačky s jehlou vytáhněte celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro Docefrez a vstříkněte jej do příslušné ampule s Docefrezem ve formě prášku.

Důkladně protřepejte, aby došlo k úplnému rozpuštění prášku (prášek se rozpustí za méně než 90 sekund).

Rekonstituovaný roztok obsahuje přibližně 24 mg/ml docetaxelu a měl by být spotřebován ihned po přípravě.

#### Příprava infuzního roztoku

Po rekonstituci obsahuje každá lahvička extrahovatelný objem koncentráту přibližně 3,36 ml, což odpovídá přibližně 80 mg docetaxelu. Pomocí kalibrované injekční stříkačky s jehlou, natáhněte objem koncentráту (24,4 mg/ml docetaxelu), který odpovídá požadované dávce (mg) pro pacienta (z odpovídajícího počtu ampulí).

Tento objem koncentráту vstříkněte do infuzního vaku nebo lahve o objemu 250 ml obsahujícího buď roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro infuzi.

Je-li požadována dávka docetaxelu větší než 200 mg, je potřeba použít větší objem infuzního média tak, aby koncentrace docetaxelu ve finálním roztoku pro infuzi nepřesáhla 0,74 mg/ml.

Roztok v infuzním vaku nebo lahvi manuálně promíchejte houpavým pohybem.

#### Způsob podávání

Infuzní roztok docetaxelu by měl být použit v průběhu 4 hodin a podáván asepticky ve formě jednodinové infuze na 1 hodinu při pokojové teplotě a normálních světelných podmínkách.

#### Likvidace

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemsko

tel: +31-23-5685501

fax: +31-23-5685505

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/10/630/002

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

Datum první registrace: 10 květen 2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto produktu jsou dostupné na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nizozemsko

## **B.PODMÍNKY REGISTRACE**

### **• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

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

Neuplatňuje se.

### **• DALŠÍ PODMÍNKY**

Farmakovigilanční systém

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance tak, jak je popsáno ve verzi 6 datované leden 2010 a uvedeno v modulu 1.8.1. žádosti o registraci, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

#### Plán řízení rizik

Neuplatňuje se.

Žádost je založena na referenčním léčivém přípravku, u kterého se nevyskytly žádné obavy týkající se bezpečnosti, které by vyžadovaly zvláštní činnosti pro minimalizaci rizik.

#### PSUR

Harmonogram předkládání PSUR (pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku) se má řídit harmonogramem předkládání zpráv PSUR pro referenční léčivý přípravek.



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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**  
**Krabičky 20 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Docefrez 20 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Docetaxelum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK**

Jedna jednodávková lahvička obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého). Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg docetaxelu.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Rozpouštědlo:  
Polysorbát 80 a ethanol, bezvodý

Více údajů viz příbalová informace

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
1 jednodávková lahvička s práškem  
1 jednodávková lahvička s rozpouštědlem

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím zřed'te. **Pouze pro jedno použití.**

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

Intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

CYTOTOXICKÝ.

Zvláštní opatření pro manipulaci.

## **8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Nezmrazujte.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemsko

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/10/630/001

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

## MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na jednodávkové ampuli obsahující 20 mg prášku

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Docefrez 20 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Docetaxelum  
Intravenózní podání

### 2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím zřed'te.  
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

### 3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

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

Docetaxel 20 mg (bezvodý)

Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg docetaxelu (bezvodého).

### 6. JINÉ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXICKÝ.

Zvláštní opatření pro manipulaci.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek na jednodávkové ampuli obsahující obsahující rozpouštědlo pro Docefrez 20 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Docefrez 20 mg

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

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

1 ml (35,4 % (hm.) ethanol v polysorbátu 80)

**6. JINÉ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nizozemsko

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU

Krabičky 80 mg

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Docefrez 80 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Docetaxelum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna jednodávková lahvička obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého). Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg docetaxelu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rozpouštědlo:  
Polysorbát 80 a ethanol, bezvodý

Více údajů viz příbalová informace

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
1 jednodávková lahvička s práškem  
1 jednodávková lahvička s rozpouštědlem

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím zřed'te. **Pouze pro jedno použití.**

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

Intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.

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

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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

CYTOTOXICKÝ.



Zvláštní opatření pro manipulaci.

## **8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Nezmrazujte.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nizozemsko

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/10/630/002

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek na jednodávkové ampuli obsahující 80 mg prášku**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Docefrez 80 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku  
Docetaxelum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím zřeďte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

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

Docetaxel 80 mg (bezvodý)  
Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg docetaxelu (bezvodého).

**6. JINÉ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**CYTOTOXICKÝ.**

Zvláštní opatření pro manipulaci.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**Štítek na jednodávkové ampuli obsahující rozpouštědlo pro Docefrez 80 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Docefrez 80 mg

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.

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

4 ml (35,4 % (hm.) ethanol v polysorbátu 80)

**6. JINÉ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nizozemsko

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE**  
**Docefrez 20 mg prášek a rozpouštědlo pro přípravu infuzního roztoku**  
**docetaxelum**

---

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

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

## **1. CO JE DOCEFREZ A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Přípravek Docefrez obsahuje účinnou látku docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu. Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxany.

Docefrez se používá samostatně nebo v kombinaci s jinými léky k léčbě následujících typů nádorů:

- pokročilý nádor prsu, samotně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo capecitabinem
- časný nádor prsu s postižením lymfatických uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin, v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem
- nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), samotně nebo v kombinaci s cisplatinou
- karcinom prostaty, v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem
- metastatický karcinom žaludku, v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem
- karcinom hlavy a krku, v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DOCEFREZ POUŽÍVAT**

### **Neužívejte přípravek Docefrez, jestliže**

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

### **Zvláštní opatření při užívání přípravku Docefrez je zapotřebí**

Sdělte svému lékaři, pokud máte:

- problémy se srdcem
- problémy s játry
- problémy s ledvinami

Před každou dávkou přípravku Docefrez vám budou provedeny krevní testy, které ověří, že máte

v pořádku krevní obraz a jaterní funkce.

### **Užívání jiných léků**

Informujte svého ošetřujícího lékaře nebo zdravotní sestru, pokud v současnosti užíváte nebo jste užíval(a) jiné léky, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léky obsahující kteroukoli z následujících účinných látek:

- ritonavir a jiné inhibitory proteáz, používané k léčbě infekce HIV/AIDS
- ketokonazol a itrakonazol, používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí
- cyklosporin, používaný k supresi imunitního systému (například po transplantacích)
- erythromycin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí

### **Těhotenství**

Poradte se se svým lékařem dříve, než Vám bude podán jakýkoli lék.

Docefrez Vám nesmí být podáván v těhotenství, pokud není Vaším lékařem jednoznačně indikován.

Během léčby tímto přípravkem nesmíte otěhotnět; během léčby musíte používat účinnou antikoncepci, protože Docefrez může být pro nenarozené dítě škodlivý. Pokud byste během léčby přípravkem Docefrez zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

Mužům léčeným přípravkem Docefrez se nedoporučuje počít dítě do 6 měsíců po skončení léčby a doporučuje se jim poradit se o možnosti konzervace spermatu před léčbou, protože docetaxel má vliv na mužskou fertilitu.

### **Kojení**

V průběhu léčby přípravkem Docefrez nesmíte kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv přípravku Docefrez na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem ke skutečnosti, že tento přípravek může způsobit závrať, únavu a mdloby, neměl(a) byste při kterémkoli z těchto nežádoucích účinků řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Docefrez**

Rozpouštědlo obsahuje malá množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné dávce.

## **3. JAK SE DOCEFREZ POUŽÍVÁ**

Váš lékař vypočítá dávku podle povrchu Vašeho těla v m<sup>2</sup> (v závislosti na tělesné hmotnosti a výšce) a Vašeho celkového stavu.

Přípravek Docefrez Vám budou podávat odborní zdravotničtí pracovníci v nemocnici. Tento přípravek se podává po kapkách do žíly (ve formě intravenózní infuze) po dobu jedné hodiny. Infuze přípravku Docefrez se obvykle podává každé tři týdny.

Váš lékař může změnit dávku a/nebo četnost podávání v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, Vašeho celkového stavu a výskytu určitých nežádoucích účinků. Pokud máte horečku, průjem, vředy v ústech a pocit mravenčení nebo sníženou citlivost, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Před podáním přípravku Docefrez nebo v průběhu jeho podávání Vám lékař může předepsat ještě jiné léky:

- ke snížení alergických reakcí a zadržování tekutin (premedikace ústně podávaným kortikoidem, jako je například dexamethason),
- ke stimulaci kostní dřeně, aby tvořila více krvinek (například filgrastim).

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

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

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s četností, která je definována takto:

- velmi časté: vyskytují se u více než 1 pacienta z 10
- časté: vyskytují se u 1 až 10 pacientů ze 100
- méně časté: vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 1000
- vzácné: vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 10 000
- velmi vzácné: vyskytují se u méně než 1 pacienta z 10 000
- není známo: na základě dostupných údajů nelze určit četnost výskytu.

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky přípravku Docefrez podávaného v monoterapii (samostatně) je pokles počtu červených nebo bílých krvinek, alopecie (ztráta vlasů), nevolnost, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava (všechny jsou velmi časté).

Pokud během infuze nebo krátce po ní pocítíte kterýkoli z následujících příznaků alergické reakce (velmi časté), okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- zarudnutí, kožní reakce, svědění
- sevření na hrudníku, potíže s dýcháním
- horečka nebo zimnice
- bolesti zad
- nízký krevní tlak.

Jiné velmi časté nežádoucí účinky:

- horečka\*: okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru
- infekce včetně pneumonie (zápal plic) a „otravy krve“ (sepsy)
- snížený počet červených krvinek (anémie s příznaky jako je bledost a slabost)
- snížený počet bílých krvinek (můžete být náchylnější k infekcím)
- snížený počet krevních destiček (zvýšené riziko neočekávaného krvácení)
- alergické reakce (viz výše)
- bolesti hlavy\*, nespavost\*
- pocit mravenčení nebo snížená citlivost, poruchy chuti (způsobené poškozením nervů)
- bolesti ve svalech a kloubech
- oční záněty nebo slzení očí
- otoky způsobené tekutinami šířícími se z lymfatického systému na neobvyklá místa
- otoky rukou, chodidel, dolních končetin
- dušnost, kašel\*
- sekrece z nosu či rýma, zánět hrdla a nosu\*
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- nevolnost, zvracení, trávicí potíže\*, bolesti břicha\*



- průjem, zácpa\*
- padání vlasů
- zarudnutí a otoky dlaní nebo chodidel, které mohou způsobit olupování kůže (to se rovněž může objevit na pažích, obličeji nebo těle)\*
- změna barvy nehtů\*, možnost odloučení nehtů
- bolesti ve svalech, zádech a kostech\*
- změna nebo vynechání menstruace\*
- únava, bolest, chřipkové příznaky
- ztráta chuti (anorexie), přírůstek nebo úbytek hmotnosti \*

#### Časté nežádoucí účinky

- mykotické infekce ústní dutiny (orální kandidóza)
  - dehydratace (ztráta tekutin)
  - závratě, poškození sluchu
  - pokles krevního tlaku (hypotenze), srdeční selhání, nepravidelný srdeční tep (arytmie)
  - sucho v ústech, obtíže nebo bolesti při polykání, zánět jícnu (ezofagitida)
  - krvácení
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (v krvi)

#### Méně časté nežádoucí účinky:

- omdlávání
- v místě vpichu: kožní reakce, zánět žíly nebo otok
- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, perforace (proděravění) střeva
- krevní sraženiny.

Při podávání přípravku Docefrez v kombinaci s jinými protinádorovými léky se může zvýšit četnost výskytu nebo závažnost některých nežádoucích účinků, Nežádoucí účinky označené hvězdičkou \* byly hlášeny při podávání přípravku Docefrez v kombinacích.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to prosím svému lékaři nebo zdravotní sestře.

## 5. JAK DOCEFREZ UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neužívejte přípravek Docefrez po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a jednodávkové lahvičce.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni příslušného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 - 8°C).

Nezmrazujte.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok je nutno použít ihned po přípravě.

Chemická a fyzikální stabilita pro rekonstituovaný roztok během používání byla stanovena na 8 hodin při uchování v teplotním rozmezí 2 až 8 °C nebo do 25 °C, pro výsledný roztok pro infuzi na 4 hodiny při pokojové teplotě.

Infuzi je nutno podat do 4 hodin při teplotě do 25 °C.

Léčivé přípravky se nesmějí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Docefrez obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxelum.  
Docefrez 20 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. Každá jednodávková ampule obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého). Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg/ml docetaxelu.  
Rozpouštědlo obsahuje 35,4 % (hm.) ethanolu v polysorbátu 80.

### Jak Docefrez vypadá a co obsahuje toto balení

*Docefrez 20 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku:*

*Jednodávková ampule s práškem:* Docefrez je bílý lyofilizovaný prášek, dodávaný v bezbarvých skleněných jednodávkových lahvičkách s šedou zátkou z pryže bez obsahu latexu a se zeleným hliníkovým uzávěrem.

*Jednodávková ampule s rozpouštědlem:* 4 ml čirého bezbarvého roztoku, dodávaného ve skleněných jednodávkových ampulích s šedou zátkou z pryže bez obsahu latexu a s modrým hliníkovým uzávěrem.

Každé balení obsahuje: 1 jednodávkovou lahvičku s práškem a 1 jednodávkovou lahvičku s rozpouštědlem.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nizozemsko  
tel. +31 (0)23 568 5501

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Germany  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

**Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Ελλάδα**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**España**

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
Spain  
tel. +34 93 798 02 85

**France**

SUN Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 6 48 27 05 59

**Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

**Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Österreich**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Polska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Portugal**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**România**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Italia**

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italy  
tel. +39 02 33 49 07 93

#### **Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **United Kingdom**

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.  
1200 Century Way  
Thorpe Business Park  
Colton, Leeds LS15 8ZA  
United Kingdom  
tel. +44 113 251 59 27

#### **Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury:

[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

## **NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ DOCEFREZ 20 MG PRÁŠKU A ROZPOUŠTĚDLA PRO PRO PŘÍPRAVU KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK PŘÍPRAVKU DOCEFREZ**

---

*Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu buď před přípravou roztoku premixu Docefrez, nebo před přípravou infuzního roztoku Docefrez.*

### **1. SLOŽENÍ**

Docefrez 20 mg prášek je bílý až krémově zbarvený lyofilizovaný prášek, obsahující 20 mg (s 22% přeplněním: 24,4 mg) docetaxelu (bezvodého). Rozpouštědlo pro Docefrez je 35,4% (hm.) roztok ethanolu (bezvodého) v polysorbátu 80. Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg docetaxelu.

### **2. BALENÍ PŘÍPRAVKU**

Docefrez se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Každé balení přípravku Docefrez 20 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku obsahuje jednu jednodávkovou lahvičku docetaxelu (bezvodého) (20 mg s odpovídající náplní 24,4 mg lyofilizovaného prášku a odpovídající jednodávkovou lahvičku s 1,0 ml rozpouštědla ve složení 35,4 % (hm.) ethanolu (bezvodého) v polysorbátu 80.

Přeplnění zajišťuje, že po zředění celým extrahovatelným objemem rozpouštědla pro přípravek Docefrez z přiložené jednodávkové ampule vznikne minimální extrahovatelný rekonstituovaný objem roztoku 0,84 ml s obsahem 20 mg docetaxelu (bezvodého).

Jednodávkové lahvičky s přípravkem Docefrez je nutno uchovávat v chladničce. Nezmrazujte. Docefrez se nesmí užívat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na jednodávkových lahvičkách a na krabičce.

#### **2.1 Docefrez 20 mg jednodávková lahvička s práškem**

##### **Docefrez 20 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku**

- Docefrez 20 mg jednodávková lahvička obsahuje bílý až krémově zbarvený lyofilizovaný prášek ve válcovité bezbarvé skleněné jednodávkové lahvičce o objemu 5 ml s 20 mm šedou zátkou z pryže, neprodyšně uzavřenou zeleným odchlípacím hliníkovým těsněním.
- Každá jednodávková lahvička přípravku Docefrez 20 mg obsahuje 20 mg docetaxelu (bezvodého) (s 22% přeplněním: 24,4 mg docetaxelu).

#### **2.2 Docefrez 20 mg jednodávková ampule s rozpouštědlem**

Rozpouštědlo pro Docefrez obsahuje 35,4 % (hm.) ethanolu v polysorbátu 80.

##### **Rozpouštědlo pro Docefrez 20 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku**

- Jednodávková lahvička s rozpouštědlem pro přípravek Docefrez 20 mg je válcovitá bezbarvá skleněná jednodávková lahvička o objemu 1 ml se 20 mm šedou zátkou z bromobutylové pryže, neprodyšně uzavřenou modrým odchlípacím hliníkovým těsněním.
- Každá jednodávková lahvička s rozpouštědlem pro přípravek Docefrez 20 mg obsahuje 1 ml 35,4 % (hm.) ethanolu v polysorbátu 80

Přeplnění zajišťuje, že po zředění celým objemem rozpouštědla z přiložené jednodávkové ampule vznikne minimální extrahovatelný objem rekonstituovaného koncentrátu s obsahem 20 mg nebo 80 mg docetaxelu, který bude možno odebrat z jednodávkové lahvičky.

### 3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

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

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

### 4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ

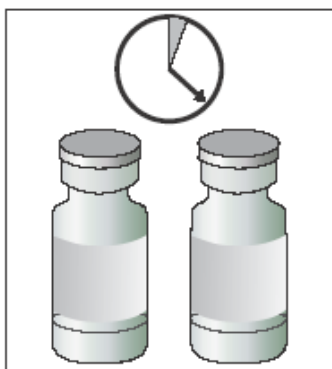
**Nepoužívejte pomůcky ani zařízení obsahující PVC. Docefrez není kompatibilní s pomůckami nebo zařízeními obsahujícími PVC.**

**Docefrez prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je určen pouze pro jedno použití.**

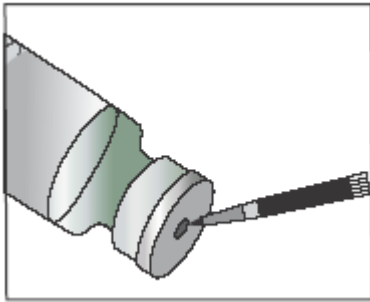
#### 4.1 Rekonstituce

##### 4.1. Příprava roztoku premixu Docefrez

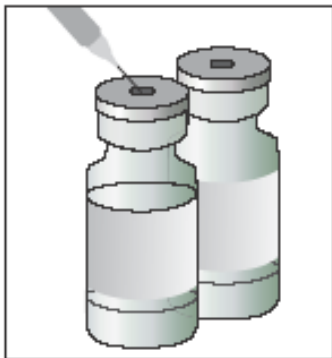
**4.1.1** Pokud uchováváte lahvičky v chladničce, ponechtejte potřebný počet balení přípravku Docefrez stát při pokojové teplotě (pod 25°C) po dobu 5 minut.



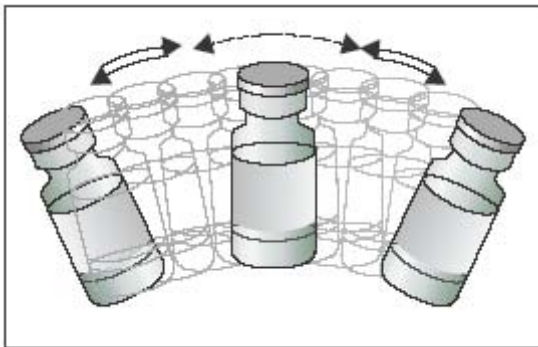
**4.1.2** Injekční stříkačkou s jehlou asepticky natáhněte z nakloněné lahvičky celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro Docefrez.



**4.1.3** Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do příslušné lahvičky s Docefrez.

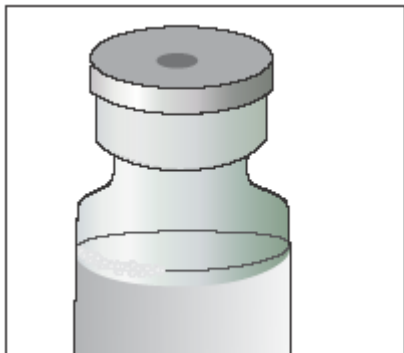


**4.1.4** Vyjměte stříkačku a jehlu a důkladně protřepejte, aby se prášek zcela rozpustil



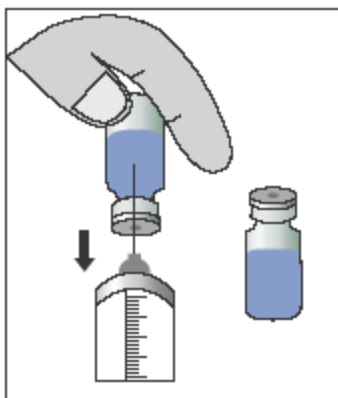
**4.1.5 Lékovku s rozpuštěným obsahem nechte stát 5 minut při pokojové teplotě (do 25 °C) a pak zkontrolujte, že je roztok homogenní a čirý.**

Rozpuštěný roztok obsahuje přibližně 24 mg/ml docetaxelu a je třeba jej použít ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita roztoku premixu byla prokázána po dobu 8 hodin při skladování při teplotách od 2 °C do 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C)



**4.2 Příprava infuzního roztoku**

**4.2.1** K získání požadované dávky pro pacienta může být potřeba více než jedna lékovka rozpuštěného roztoku. Podle požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg asepticky odeberte odpovídající objem z příslušného počtu rozpuštěných roztoků pomocí kalibrovaných stříkaček s nasazenou jehlou. Například na dávku 140 mg docetaxelu by bylo potřeba jedno 80mg a tři 20mg balení. Rozpuštěný roztok obsahuje 24 mg/ml docetaxelu, což odpovídá extrahovatelnému objemu cca 20 mg/0,84 ml a 80 mg/3,36 ml.

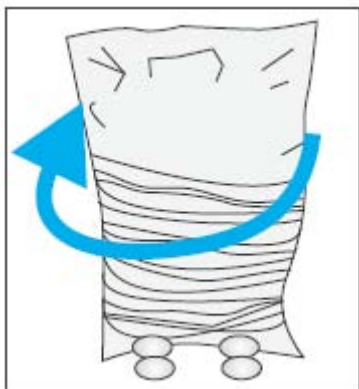




**4.2.2** Vstříkněte požadovaný objem premixu do 250 ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukózy nebo roztok chloridu sodného pro infuzi o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Pokud by byla potřeba vyšší dávka než 200 mg docetaxelu, použijte větší objem infuzních nádob tak, aby koncentrace 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 Docefrez je nutno použít během 4 hodin a musí být asepticky podán formou jednohodinové 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 Docefrez před podáním ještě vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny musí být zlikvidovány.



## **5. LIKVIDACE**

Veškerý materiál použitý pro naředění i podání infuze se likviduje podle zásad likvidace toxického odpadního materiálu.

**PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE**  
**Docefrez 80 mg prášek a rozpouštědlo pro přípravu infuzního roztoku**  
**docetaxelum**

---

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**V příbalové informaci naleznete:**

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

## **1. CO JE DOCEFREZ A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Přípravek Docefrez obsahuje účinnou látku docetaxel. Docetaxel je látka odvozená z jehličí tisu. Docetaxel náleží ke skupině protinádorových léků zvaných taxany.

Docefrez se používá samostatně nebo v kombinaci s jinými léky k léčbě následujících typů nádorů:

- pokročilý nádor prsu, samotně nebo v kombinaci s doxorubicinem, trastuzumabem nebo capecitabinem
- časný nádor prsu s postižením lymfatických uzlin nebo bez postižení lymfatických uzlin, v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem
- nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), samotně nebo v kombinaci s cisplatinou
- karcinom prostaty, v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem
- metastatický karcinom žaludku, v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem
- karcinom hlavy a krku, v kombinaci s cisplatinou a 5-fluorouracilem

## **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE DOCEFREZ POUŽÍVAT**

### **Neužívejte přípravek Docefrez, jestliže**

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

### **Zvláštní opatření při užívání přípravku Docefrez je zapotřebí**

Sdělte svému lékaři, pokud máte:

- problémy se srdcem
- problémy s játry
- problémy s ledvinami

Před každou dávkou přípravku Docefrez vám budou provedeny krevní testy, které ověří, že máte

Poradte se se svým lékařem dříve, než Vám bude podán pořádku krevní obraz a jaterní funkce.

### **Užívání jiných léků**

Informujte svého ošetřujícího lékaře nebo zdravotní sestru, pokud v současnosti užíváte nebo jste užíval(a) jiné léky, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte léky obsahující kteroukoli z následujících účinných látek:

- ritonavir a jiné inhibitory proteáz, používané k léčbě infekce HIV/AIDS
- ketokonazol a itrakonazol, používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí
- cyklosporin, používaný k supresi imunitního systému (například po transplantacích)
- erythromycin, antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí

### **Těhotenství**

Poradte se se svým lékařem dříve, než Vám bude podán jakýkoli lék.

Docefrez Vám nesmí být podáván v těhotenství, pokud není. Vaším lékařem jednoznačně indikován. Během léčby tímto přípravkem nesmíte otěhotnět; během léčby musíte používat účinnou antikoncepci, protože Docefrez může být pro nenarozené dítě škodlivý. Pokud byste během léčby přípravkem Docefrez zjistila, že jste těhotná, ihned informujte lékaře.

Mužům léčeným přípravkem Docefrez se nedoporučuje počít dítě do 6 měsíců po skončení léčby a doporučuje se jim poradit se o možnosti konzervace spermatu před léčbou, protože docetaxel má vliv na mužskou fertilitu.

### **Kojení**

V průběhu léčby přípravkem Docefrez nesmíte kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv přípravku Docefrez na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Vzhledem ke skutečnosti, že tento přípravek může způsobit závratě, únavu a mdloby, neměl(a) byste při kterémkoli z těchto nežádoucích účinků řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

### **Důležité informace o některých složkách přípravku Docefrez**

Rozpouštědlo obsahuje malá množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné dávce.

## **3. JAK SE DOCEFREZ POUŽÍVÁ**

Váš lékař vypočítá dávku podle povrchu Vašeho těla v m<sup>2</sup> (v závislosti na tělesné hmotnosti a výšce) a Vašeho celkového stavu.

Přípravek Docefrez Vám budou podávat odborní zdravotničtí pracovníci v nemocnici. Tento přípravek se podává po kapkách do žíly (ve formě intravenózní infuze) po dobu jedné hodiny. Infuze přípravku Docefrez se obvykle podává každé tři týdny.

Váš lékař může změnit dávku a/nebo četnost podávání v závislosti na výsledcích Vašich krevních testů, Vašeho celkového stavu a výskytu určitých nežádoucích účinků. Pokud máte horečku, průjem, vředy v ústech a pocit mravenčení nebo sníženou citlivost, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Před podáním přípravku Docefrez nebo v průběhu jeho podávání Vám lékař může předepsat ještě jiné léky:

- ke snížení alergických reakcí a zadržování tekutin (premedikace ústně perorálně podávaným kortikoidem, jako je například dexamethason),
- ke stimulaci kostní dřeně, aby tvořila více krvinek (například filgrastim).

Máte-li jakékoli další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### **4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**

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

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout četností, která je definována takto:

- velmi časté: vyskytují se u více než 1 pacienta z 10
- časté: vyskytují se u 1 až 10 pacientů ze 100
- méně časté: vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 1000
- vzácné: vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 10,000
- velmi vzácné: vyskytují se u méně než 1 pacienta z 10,000
- není známo: na základě dostupných údajů nelze určit četnost výskytu.

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky přípravku Docefrez podávaného v monoterapii je pokles počtu červených nebo bílých krvinek, alopecie (ztráta vlasů), nevolnost, zvracení, vředy v ústech, průjem a únava (všechny jsou velmi časté).

Pokud během infuze nebo krátce po ní pocítíte kterýkoli z následujících příznaků alergické reakce (velmi časté), okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- zarudnutí, kožní reakce, svědění
- sevření na hrudníku, potíže s dýcháním
- horečka nebo zimnice
- bolesti zad
- nízký krevní tlak.

Jiné velmi časté nežádoucí účinky:

- horečka\*: okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru
- infekce včetně pneumonie (zápal plic) a „otravy krve“ (sepsy)
- snížený počet červených krvinek (anémie s příznaky jako je bledost a slabost)
- snížený počet bílých krvinek (můžete být náchylnější k infekcím)
- snížený počet krevních destiček (zvýšené riziko neočekávaného krvácení)
- alergické reakce (viz výše)
- bolesti hlavy\*, nespavost\*
- pocit mravenčení nebo snížená citlivost, poruchy chuti (způsobené poškozením nervů)
- bolesti ve svalech a kloubech
- oční záněty nebo slzení očí
- otoky způsobené tekutinami šířícími se z lymfatického systému na neobvyklá místa
- otoky rukou, chodidel, dolních končetin
- dušnost, kašel\*
- sekrece z nosu či rýma, zánět hrdla a nosu\*
- krvácení z nosu
- vředy v ústech
- nevolnost, zvracení, trávicí potíže\*, bolesti břicha\*
- průjem, zácpa\*

- padání vlasů
- zarudnutí a otoky dlaní nebo chodidel, které mohou způsobit olupování kůže (to se rovněž může objevit na pažích, obličeji nebo těle)\*
- změna barvy nehtů\*, možnost odloučení nehtů
- bolesti ve svalech, zádech a kostech\*
- změna nebo vynechání menstruace\*
- únava, bolest, chřipkové příznaky
- ztráta chuti (anorexie), přírůstek nebo úbytek hmotnosti\*

#### Časté nežádoucí účinky

- mykotické infekce ústní dutiny (orální kandidóza)
- dehydratace (ztráta tekutin)
- závratě, poškození sluchu
- pokles krevního tlaku (hypotenze), srdeční selhání, nepravidelný srdeční tep (arytmie)
- sucho v ústech, obtíže nebo bolesti při polykání, zánět jícnu (ezofagitida)
- krvácení
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (v krvi)

#### Méně časté nežádoucí účinky:

- omdlávání
- v místě vpichu: kožní reakce, zánět žíly nebo otok
- zánět tlustého střeva, tenkého střeva, perforace (proděravění) střeva
- krevní sraženiny.

Při podávání přípravku Docefrez v kombinaci s jinými protinádorovými léky se může zvýšit četnost výskytu nebo závažnost některých nežádoucích účinků, Nežádoucí účinky označené hvězdičkou \* byly hlášeny při podávání přípravku Docefrez v kombinacích.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to prosím svému lékaři nebo zdravotní sestře.

## 5. JAK Docefrez UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neužívejte přípravek Docefrez po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a jednodávkové lahvičce.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni příslušného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 - 8°C).

Nezmrazujte.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok je nutno použít ihned po přípravě.

Chemická a fyzikální stabilita pro rekonstituovaný roztok během používání byla stanovena na 8 hodin při uchovávání v teplotním rozmezí 2 až 8 °C nebo do 25 °C, pro výsledný roztok pro infuzi na 4 hodiny při pokojové teplotě.

Infuzi je nutno podat do 4 hodin při teplotě do 25 °C.

Léčivé přípravky se nesmějí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého

lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. DALŠÍ INFORMACE

### Co Docefrez obsahuje

- Léčivou látkou je docetaxelum.  
Docefrez 80 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. Každá jednodávková ampule obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého). Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg/ml docetaxelu.  
Rozpouštědlo obsahuje 35,4 % (hm.) ethanolu v polysorbátu 80.

### Jak Docefrez vypadá a co obsahuje toto balení

*Docefrez 80 mg prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku:*

*Jednodávková ampule s práškem:* Docefrez je bílý lyofilizovaný prášek, dodávaný v bezbarvých skleněných jednodávkových lahvičkách s šedou zátkou z pryže bez obsahu latexu a s červeným hliníkovým uzávěrem.

*Jednodávková ampule s rozpouštědlem:* 4 ml čirého bezbarvého roztoku, dodávaného ve skleněných jednodávkových ampulích s šedou zátkou z pryže bez obsahu latexu a s hnědým hliníkovým uzávěrem.

Každé balení obsahuje: 1 jednodávkovou lahvičku s práškem a 1 jednodávkovou lahvičku s rozpouštědlem.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nizozemsko  
tel. +31 (0)23 568 5501

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

#### **Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Deutschland**

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Germany  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

**Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Ελλάδα**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**España**

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
Spain  
tel. +34 93 798 02 85

**France**

SUN Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 6 48 27 05 59

**Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands

**Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Österreich**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Polska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Portugal**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**România**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands



tel. +31 (0)23 568 5501

**Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Italia**

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italy  
tel. +39 02 33 49 07 93

**Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

tel. +31 (0)23 568 5501

**Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
The Netherlands  
tel. +31 (0)23 568 5501

**United Kingdom**

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.  
1200 Century Way  
Thorpe Business Park  
Colton, Leeds LS15 8ZA  
United Kingdom  
tel. +44 113 251 59 27

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury:

[://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

## **NÁVOD K PŘÍPRAVĚ A POUŽITÍ DOCEFREZ 80 MG PRÁŠKU A ROZPOUŠTĚDLA PRO PRO PŘÍPRAVU KONCENTRÁTU PRO INFUZNÍ ROZTOK PŘÍPRAVKU DOCEFREZ**

---

*Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto návodu buď před přípravou roztoku premixu Docefrez, nebo před přípravou infuzního roztoku Docefrez.*

### **1. SLOŽENÍ**

Docefrez 80 mg prášek je bílý až krémově zbarvený lyofilizovaný prášek, obsahující 80 mg (s 18% přeplněním: 94,4 mg) docetaxelu (bezvodého). Rozpouštědlo pro Docefrez je 35,4% (hm.) roztok ethanolu (bezvodého) v polysorbátu 80. Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje 24 mg docetaxelu.

### **2. BALENÍ PŘÍPRAVKU**

Docefrez se dodává jako jednodávková injekční lahvička.

Každé balení přípravku Docefrez 80 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku obsahuje jednu jednodávkovou lahvičku docetaxelu (bezvodého) (80 mg s odpovídající náplní 94,4 mg lyofilizovaného prášku a odpovídající jednodávkovou lahvičku se 4,0 ml rozpouštědla ve složení 35,4 % (hm.) ethanolu (bezvodého) v polysorbátu 80.

Přeplnění zajišťuje, že po zředění celým extrahovatelným objemem rozpouštědla pro přípravek Docefrez z přiložené jednodávkové ampule vznikne minimální extrahovatelný rekonstituovaný objem roztoku 3,36 ml s obsahem 80 mg docetaxelu (bezvodého).

Jednodávkové lahvičky s přípravkem Docefrez je nutno uchovávat v chladničce. Nezmrazujte. Docefrez se nesmí užívat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na jednodávkových lahvičkách ampulích a na krabičce.

#### **2.1 Docefrez 80 mg jednodávková lahvička s práškem**

##### **Docefrez 80 mg prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku**

- Docefrez 80 mg jednodávková lahvička obsahuje bílý až krémově zbarvený lyofilizovaný prášek ve válcovité bezbarvé skleněné jednodávkové lahvičce o objemu 15 ml s 20 mm šedou zátkou z pryže, neprodyšně uzavřenou zeleným červeným odchlípacím hliníkovým těsněním.
- Každá jednodávková lahvička přípravku Docefrez 80 mg obsahuje 80 mg docetaxelu (bezvodého) (s 18% přeplněním: 94,4 mg docetaxelu).

#### **2.2 Docefrez 80 mg jednodávková ampule s rozpouštědlem**

Rozpouštědlo pro Docefrez obsahuje 35,4 % (hm.) ethanolu v polysorbátu 80.

##### **Rozpouštědlo pro Docefrez 80 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku**

- Jednodávková lahvička s rozpouštědlem pro přípravek Docefrez 80 mg je válcovitá bezbarvá skleněná jednodávková lahvička o objemu 5 ml se 20 mm šedou zátkou z bromobutylové pryže, neprodyšně uzavřenou modrým odchlípacím hliníkovým těsněním.
- Každá jednodávková lahvička s rozpouštědlem pro přípravek Docefrez 80 mg obsahuje 4 ml 35,4 % (hm.) ethanolu v polysorbátu 80

Přeplnění zajišťuje, že po zředění celým objemem rozpouštědla z přiložené jednodávkové ampule vznikne minimální extrahovatelný objem rekonstituovaného koncentrátu s obsahem 20 mg nebo 80 mg docetaxelu, který bude možno odebrat z jednodávkové lahvičky.

### 3. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ

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

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

### 4. PŘÍPRAVA PRO NITROŽILNÍ PODÁNÍ

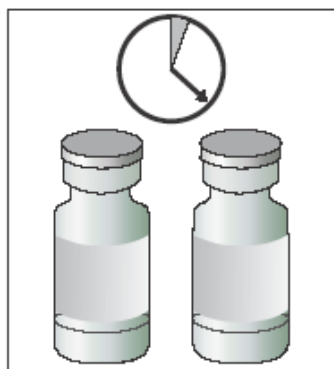
**Nepoužívejte pomůcky ani zařízení obsahující PVC. Docefrez není kompatibilní s pomůckami nebo zařízeními obsahujícími PVC.**

**Docefrez prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku je určen pouze pro jedno použití.**

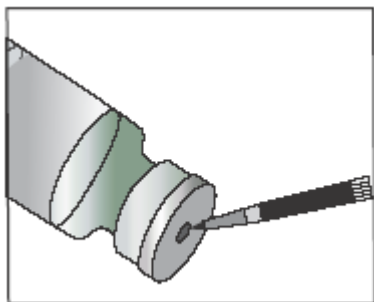
#### 4.1 Rekonstituce

##### 4.1. Příprava roztoku premixu Docefrez

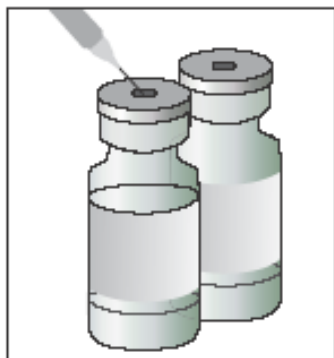
**4.1.1** Pokud uchováváte lahvičky v chladničce, ponechtejte potřebný počet balení přípravku Docefrez stát při pokojové teplotě (pod 25°C) po dobu 5 minut.



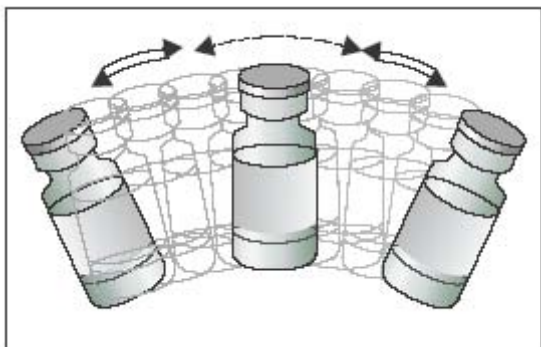
**4.1.2** Injekční stříkačkou s jehlou asepticky natáhněte z nakloněné lahvičky celý obsah lahvičky s rozpouštědlem pro Docefrez.



**4.1.3** Celý obsah injekční stříkačky vstříkněte do příslušné lahvičky s Docefrez.

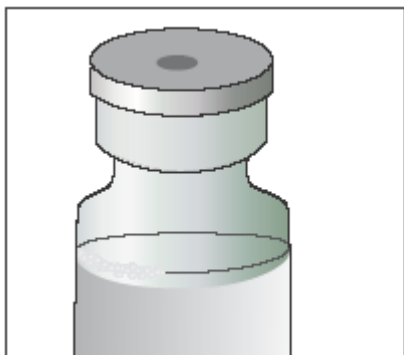


**4.1.4** Vyjměte stříkačku a jehlu a důkladně protřepejte, aby se prášek zcela rozpustil



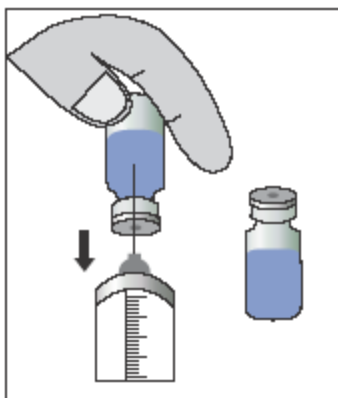
**4.1.5 Lékovku s rozpuštěným obsahem nechte stát 5 minut při pokojové teplotě (do 25 °C) a pak zkontrolujte, že je roztok homogenní a čirý.**

Rozpuštěný roztok obsahuje přibližně 24 mg/ml docetaxelu a je třeba jej použít ihned po přípravě. Chemická a fyzikální stabilita roztoku premixu byla prokázána po dobu 8 hodin při skladování při teplotách od 2 °C do 8 °C nebo při pokojové teplotě (do 25 °C)



**4.2 Příprava infuzního roztoku**

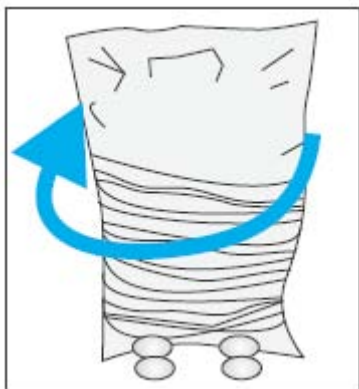
**4.2.1** K získání požadované dávky pro pacienta může být potřeba více než jedna lékovka rozpuštěného roztoku. Podle požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg asepticky odeberte odpovídající objem z příslušného počtu rozpuštěných roztoků pomocí kalibrovaných stříkaček s nasazenou jehlou. Například na dávku 140 mg docetaxelu by bylo potřeba jedno 80mg a tři 20mg balení. Rozpuštěný roztok obsahuje 24 mg/ml docetaxelu, což odpovídá extrahovatelnému objemu cca 20 mg/0,84 ml a 80 mg/3,36 ml.



**4.2.2** Vstříkněte požadovaný objem premixu do 250 ml infuzního vaku nebo láhve obsahující buď 5 % roztok glukózy nebo roztok chloridu sodného pro infuzi o koncentraci 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 Docefrez je nutno použít během 4 hodin a musí být asepticky podán formou jednohodinové 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 Docefrez před podáním ještě vizuálně zkontrolovat. Roztoky obsahující sraženiny musí být zlikvidovány.



## **5. LIKVIDACE**

Veškerý materiál použitý pro naředění i podání infuze se likviduje podle zásad likvidace toxického odpadního materiálu.