

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg docetaxelu.

Jedna injekční lahvička o obsahu 2 ml obsahuje 20 mg docetaxelu (10 mg/ml).

Jedna injekční lahvička o obsahu 8 ml obsahuje 80 mg docetaxelu (10 mg/ml).

Jedna injekční lahvička o obsahu 16 ml obsahuje 160 mg docetaxelu (10 mg/ml).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 265 mg ethanolu, což odpovídá 26 % w/w.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok.

pH 3,0 – 4,5, bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom prsu

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

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

U pacientů s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami je třeba omezit adjuvantní terapii na pacientky vhodné k podávání chemoterapie podle mezinárodních zavedených kritérií pro primární terapii rané rakoviny prsu (viz bod 5.1).

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

Docetaxel Ebewe v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí cytotoxické léčby. Předchozí léčba má zahrnovat antracyklin nebo alkylační činidlo.

Docetaxel Ebewe v kombinaci s trastuzumabem je indikován k léčbě pacientů s metastatickým karcinomem prsu, u něhož je prokázána „overexprese“ HER2 a u kterých dosud nebylo metastatické onemocnění léčeno chemoterapií.

Docetaxel Ebewe v kombinaci s kapecitabinem je indikován k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí cytotoxické léčby. Předchozí léčba má zahrnovat antracyklin.

Nemalobuněčný karcinom plic

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

Docetaxel Ebewe v kombinaci s cisplatinou je indikován k léčbě pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých dosud nebylo toto onemocnění léčeno chemoterapií.

Karcinom prostaty

Docetaxel Ebewe v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem je indikován k léčbě pacientů s metastatickým karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu.

Adenokarcinom žaludku

Docetaxel Ebewe v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem je indikován k léčbě pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageálního spojení, u kterých nebylo dosud metastatické onemocnění léčeno chemoterapií.

Karcinom hlavy a krku

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití docetaxelu má být omezeno pro jednotky specializované na podávání cytotoxické chemoterapie. Docetaxel se má podávat pouze pod dohledem zkušeného onkologa (viz bod 6.6).

Dávkování

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

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

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

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

Docetaxel je podáván v jednorázové infuzi jednou za 3 týdny.

Karcinom prsu

V adjuvantní léčbě karcinomu prsu s pozitivními a negativními uzlinami je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² podaného v jednorázové infuzi po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamid 500 mg/m² jednou za 3 týdny, 6 cyklů (TAC režim) (viz též “Úprava dávky v průběhu léčby”).

K léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii. Při léčbě v první linii je docetaxel v dávce 75 mg/m² podáván v kombinaci s doxorubicinem (50 mg/m²).

V kombinaci s trastuzumabem je doporučená dávka docetaxelu 100 mg/m² jednou za 3 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 způsob podání trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku trastuzumab.

V kombinaci s kapecitabinem je doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m² každé tři týdny, kapecitabin se podává v dávce 1250 mg/m² dvakrát denně (do 30 minut po jídle) po dobu 2 týdnů, po nichž následuje týdenní přestávka. Viz souhrn údajů o přípravku kapecitabin pro výpočet dávky kapecitabinu podle plochy povrchu těla.

Nemalobuněčný karcinom plic

Pro pacienty léčené pro nemalobuněčný karcinom plic bez předchozí chemoterapie je doporučen docetaxel v dávce 75 mg/m² bezprostředně následovaný cisplatinou v dávce 75 mg/m² po dobu 30-60 minut. K léčbě po selhání předchozí chemoterapie obsahující platinu je doporučena dávka 75 mg/m² v monoterapii.

Karcinom prostaty

Metastatický kastrocně rezistentní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m². Prednison nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně perorálně je podáván kontinuálně (viz bod 5.1).

Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² každé 3 týdny v 6 cyklech. Současně může být perorálně podáván prednison nebo prednizolon v dávce 5 mg dvakrát denně.

Adenokarcinom žaludku

Doporučená dávka docetaxelu je 75 mg/m² ve formě jednorázové infuze, následované cisplatinou 75 mg/m² ve formě 1-3 hodiny trvající infuze (obě pouze v den 1). Dále pak fluoruracil 750 mg/m² za den podávaný formou 24-hodinové 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 má být profylakticky použit G-CSF (viz také Úprava dávky v průběhu léčby).

Karcinom hlavy a krku

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

- Indukční chemoterapie, následovaná radioterapií (TAX 323)
Pro indukční léčbu inoperabilního, lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku (SCCHN) je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m^2 v podobě 1-hodinové infuze následované více než hodinu trvající infuzí cisplatiny 75 mg/m^2 první den léčby, následované kontinuální infuzí fluoruracilu 750 mg/m^2 za den po dobu pěti dní. Tento režim je podáván každé 3 týdny ve 4 cyklech. Po skončení chemoterapie mají pacienti podstoupit radioterapii.
- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX 324)
Pro indukční léčbu pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku (SCCHN) (s technicky neresekabilním nádorem, s nízkou pravděpodobností vyléčení operací a s cílem zachovat orgán) je doporučena dávka docetaxelu 75 mg/m^2 jako 1-hodinová intravenózní infuze 1. den, následovaná cisplatinou 100 mg/m^2 podanou jako 30-minutová až 3-hodinová infuze, následovaná fluoruracilem $1000 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, formou kontinuální infuze ve dnech 1 až 4. Toto schéma se aplikuje každé 3 týdny po 3 cykly. Po chemoterapii mají pacienti dostat chemoradioterapii.

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

Úprava dávky v průběhu léčby

Obecně

Docetaxel lze podávat jen při počtu neutrofilů $\geq 1500 \text{ buněk/mm}^3$.

U pacientů, u kterých došlo k febrilní neutropenii, k poklesu počtu neutrofilů $< 500 \text{ buněk/mm}^3$ po dobu delší než jeden týden, k závažným nebo rozsáhlým kožním reakcím nebo závažné periferní neuropatii v průběhu léčby docetaxelem, má být dávkování docetaxelu sníženo ze 100 mg/m^2 na 75 mg/m^2 a/nebo ze 75 mg/m^2 na 60 mg/m^2 . Pokud i po snížení dávky na 60 mg/m^2 reaguje pacient stejně, má být léčba ukončena.

Adjuvantní léčba karcinomu prsu

Primární profylaxe G-CSF se má posoudit u pacientů, u kterých je karcinom prsu léčen adjuvantní terapií docetaxelem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC). Pacientům s febrilní neutropenií, a/nebo neutropenickými infekcemi je nutné ve všech dalších cyklech snížit dávku docetaxelu na 60 mg/m^2 (viz body 4.4 a 4.8). U pacientů se stomatitidou stupně 3 nebo 4 má být dávka redukována na 60 mg/m^2 .

V kombinaci s cisplatinou

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

V kombinaci s kapecitabinem

- Úprava dávek kapecitabinu viz souhrn údajů o přípravku kapecitabin.
- Pokud se u pacienta poprvé objeví toxicita stupně 2, která přetrvává v době podání další série docetaxelu a kapecitabinu, je nutno odložit podání dávky do ústupu projevů na stupeň 0-1, a poté pokračovat 100 % původní dávky.
- Pokud se u pacienta 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^2 .

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

Úpravy dávky trastuzumabu viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

V kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem

Pokud dojde navzdory použití G-CSF k epizodě febrilní neutropenie, prolongované neutropenie nebo infekce na základě neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena ze 75 na 60 mg/m². Pokud se i následně objeví komplikovaná neutropenie, dávka docetaxelu má být snížena ze 60 na 45 mg/m². V případě trombocytopenie stupně 4 má být dávka docetaxelu snížena ze 75 na 60 mg/m². Pacienti nemají podstoupit následující cykly docetaxelu, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu > 1500 buněk/mm³ a destiček na hodnotu > 100 000 buněk/mm³. Pokud tyto toxicity přetrvávají, ukončete léčbu. (Viz bod 4.4).

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

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost docetaxelu u karcinomu nosohltanu u dětí ve věku od 1 měsíce do 18 let nebyla stanovena.

Použití docetaxelu v pediatrické populaci v indikacích karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom prostaty, karcinom žaludku a karcinom hlavy a krku, vyjma méně diferencovaného karcinomu nosohltanu II. a III. typu není opodstatněné.

Starší pacienti

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

Způsob podání

Pokyny k přípravě a podání přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Docetaxel se nesmí podávat pacientům s výchozím počtem neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³.

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

Při kombinované léčbě s docetaxelem zůstávají v platnosti kontraindikace těchto léčivých přípravků.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

U pacientů s karcinomem prsu a nemalobuněčným karcinomem plic může premedikace perorálně podaným kortikosteroidem, jako je dexametazon v dávce 16 mg denně (např. 8 mg dvakrát denně) po dobu 3 dnů s počátkem 1 den před podáním docetaxelu, pokud není kontraindikována, snížit výskyt a závažnost retence tělesných tekutin a závažnost reakcí z přecitlivělosti. U pacientů 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, se má provádět časté monitorování úplného krevního obrazu. Pacientům se má docetaxel podávat znovu až po vzestupu počtu neutrofilů na $\geq 1\,500$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

V případě závažné neutropenie (< 500 buněk/mm³ 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 fluoruracilem (TCF) se febrilní neutropenie a infekce na základě neutropenie vyskytovaly v menší míře, pokud tito pacienti dostávali profylakticky G-CSF. Pacienti léčení TCF mají profylakticky dostávat G-CSF, aby se snížilo riziko komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie a infekce na základě neutropenie). Pacienti dostávající TCF mají být pečlivě monitorováni (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (TAC) se febrilní neutropenie a/nebo neutropenická infekce vyskytla s menší frekvencí, pokud pacienti dostali primární profylaxi G-CSF. Kvůli zmírnění rizika komplikované neutropenie (febrilní neutropenie, dlouhodobé neutropenie, nebo neutropenické infekce) je třeba uvážit primární profylaxe G-CSF u pacientů s karcinomem prsu, kterým je podávána adjuvantní léčba TAC. Pacienty s léčebným režimem TAC je třeba pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální reakce

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

Hypersenzitivní reakce

Pacienti mají být pozorně sledováni, zda u nich zejména v průběhu první a druhé infuze nedochází k hypersenzitivním reakcím. Tyto reakce se mohou vyskytnout v průběhu několika málo minut po počátku infuze docetaxelu. Mají proto být k dispozici prostředky k léčbě 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, nesmí být docetaxel znovu podáván. U pacientů, kteří již dříve prodělali hypersenzitivní reakci na paklitaxel, existuje riziko, že se vyskytne hypersenzitivní reakce i na docetaxel, včetně možné závažné hypersenzitivní reakce. Tito pacienti musí být při zahájení léčby docetaxelem pečlivě sledováni.

Kožní reakce

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

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

Retence tekutin

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

Respirační poruchy

Syndrom akutní respirační tísně, intersticiální pneumonie/pneumonitida, intersticiálního plicního onemocnění, plicní fibrózy a respiračního selhání byly hlášeny a mohou být fatální. Byly zaznamenány případy radiační pneumonitidy u pacientů současně léčených radioterapií.

V případě nového výskytu nebo zhoršení plicních příznaků mají být pacienti pečlivě sledováni, okamžitě vyšetřeni a vhodným způsobem léčeni. Doporučuje přerušení léčby docetaxelem, dokud není stanovena

diagnóza. Včasné zahájení podpůrné léčby může zlepšit stav onemocnění. Je třeba pečlivě zvážit přínos opětovného zahájení léčby.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 100 mg/m² v monoterapii, kteří mají hodnoty sérových transamináz (ALT a/nebo AST) vyšší než 1,5násobek HHN a současně hladinu alkalické fosfatázy více než 2,5násobek HHN, existuje vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako je úmrtí při toxémii zahrnující sepsi a krvácení ze zažívacího traktu, které může být fatální; dále febrilní neutropenie, infekce, trombocytopenie, stomatitida a astenie. Proto je u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů (JT) doporučená dávka docetaxelu 75 mg/m². Hodnoty JT se mají stanovit jak před zahájením terapie, tak před každým dalším cyklem (viz bod 4.2).

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

V pivotalní klinické studii v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku kombinací s cisplatinou a fluoruracilem byli vyloučeni pacienti s ALT a/nebo AST > 1,5 x ULN společně s alkalickou fosfatázou > 2,5 x ULN a bilirubinem > 1 x ULN; u těchto pacientů nelze doporučit žádné snížení dávky a docetaxel nemá být použit, pokud není přísně indikován. V dalších indikacích nejsou dostupné žádné údaje pro pacienty s poruchou funkce jater léčených docetaxelem v kombinaci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Nervový systém

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

Kardiotoxicita

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

Pokud jsou pacienti kandidáty pro léčbu docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem, mají podstoupit vyšetření srdce. Funkce srdce mají být dále monitorovány v průběhu léčby (každé 3 měsíce), což pomůže identifikovat pacienty, u kterých se může objevit srdeční dysfunkce. Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro trastuzumab.

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

Poruchy oka

Cystoidní makulární edém (CMO) byl hlášen u pacientů léčených docetaxelem. Pacienti se zhoršením zraku mají ihned podstoupit kompletní oftalmologické vyšetření. V případě, že je CMO diagnostikován, musí být léčba docetaxelem zastavena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Další primární malignity

Další primární malignity byly zaznamenány při podávání docetaxelu v kombinaci s protinádorovou léčbou, o které je známo, že je spojována s dalšími primárními malignitami. Další primární malignity (včetně akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu a non-Hodgkinova lymfomu) se

mohou vyskytnout několik měsíců nebo let po léčbě docetaxelem. Pacienty je nutné z důvodu rizika vzniku dalších primárních malignit sledovat (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

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

Ostatní

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

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

Další opatření při adjuvantní léčbě karcinomu prsu

Komplikovaná neutropenie

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

Gastrointestinální reakce

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

Městnavé srdeční selhání (CHF)

V průběhu léčby a dalšího sledování musí být pacienti monitorováni z hlediska přítomnosti symptomů městnavého srdečního selhání. U pacientů s karcinomem prsu s pozitivními uzlinami, které byly léčeny režimem TAC, bylo prokázáno vyšší riziko CHF během prvního roku po léčbě (viz body 4.8 a 5.1).

Pacienti s 4+ uzlinami

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

Starší pacienti

Upozornění pro použití u adjuvantní léčby karcinomu prsu

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

Upozornění pro použití u kastrálně rezistentního karcinomu prostaty

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

Upozornění pro použití u adenokarcinomu žaludku

Ve studii s karcinomem žaludku bylo mezi 300 pacienty (221 pacientů v části studie III. fáze a 79 pacientů v části studie II. fáze) léčenými docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem 74 pacientů ve věku 65 let nebo více a 4 pacienti byli ve věku 75 let nebo více. V porovnání s mladšími pacienty byla incidence závažných nežádoucích účinků u starších osob vyšší. Incidence následujících nežádoucích účinků (všech stupňů): letargie, stomatitida, infekce na základě neutropenie s frekvencí $\geq 10\%$ byla vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších v porovnání s mladšími pacienty. Starší osoby léčené TCF mají být pečlivě monitorovány.

Pomocné látky

Docetaxel Ebewe obsahuje ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 265 mg alkoholu (ethanolu) v jednom ml koncentrátu pro infuzní roztok, což odpovídá 26 % w/w. Množství alkoholu v 1 ml tohoto léčivého přípravku odpovídá 7 ml piva a 3 ml vína.

Dávka 100 mg/m² tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici přibližně 71 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi (blood alcohol concentration - BAC), přibližně o 11,8 mg/100 ml.

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

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

Škodlivý pro osoby závislé na alkoholu.

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

Pozornost má být věnována možným účinkům na centrální nervovou soustavu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

V případě kombinace s inhibitory CYP3A4 se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků docetaxelu v důsledku sníženého metabolismu. Pokud se současně podává silným inhibitorem CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin a vorikonazol) nelze vyhnout, je zapotřebí přísný klinický dohled a může být vhodné upravit dávku docetaxelu po dobu léčby silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Ve farmakokinetické studii

zahrnující 7 pacientů vedlo současné podávání docetaxelu a ketokonazolu, který je silným inhibitorem CYP3A4, k významnému snížení clearance docetaxelu o 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

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

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

Těhotenství

O podávání docetaxelu těhotným ženám nejsou žádné informace. Bylo prokázáno, že docetaxel je u potkanů a králíků jak embryotoxický, tak fetotoxický 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 nesmí být docetaxel v průběhu těhotenství podáván, pokud to není jednoznačně indikováno.

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že docetaxel může ovlivnit mužskou fertilitu (viz bod 5.3).

Proto se muži léčení docetaxelem musí před zahájením léčby poradit ohledně konzervace spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Množství alkoholu v tomto přípravku a nežádoucí účinky tohoto přípravku mohou ovlivnit schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.4 a 4.8). Pacienti proto mají být upozorněni na potenciální vliv množství alkoholu a nežádoucích účinků tohoto přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacientům má být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud tyto nežádoucí účinky během léčby pocítí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil pro všechny indikace

Nežádoucí účinky možná či pravděpodobně související s podáním docetaxelu byly získány od:

- 1312 pacientů léčených pouze docetaxelem v dávce 100 mg/m² a 121 pacientů léčených dávkou 75 mg/m².
- 258 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s doxorubicinem.
- 406 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou.
- 92 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s trastuzumabem.
- 255 pacientů léčených docetaxelem v kombinaci s kapecitabinem.
- 332 pacientů (TAX 327) léčených docetaxelem v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 1276 pacientů (744 ve studii TAX 316 a 532 ve studii GEICAM 9805), kteří dostali docetaxel v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 300 pacientů 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 fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).
- 174 a 251 pacientů s karcinomem hlavy a krku léčených docetaxelem v kombinaci s cisplatinou a fluoruracilem (jsou uvedeny klinicky významné nežádoucí účinky související s léčbou).

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 termíny COSTART a MedDRA.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

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

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

V souvislosti s užíváním docetaxelu jsou často pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

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

Poruchy nervového systému

Rozvoj těžké periferní neurotoxicity vyžaduje snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4). Mírné až středně závažné neurosenzorické příznaky jsou charakterizovány parestéziemi, dysestéziemi nebo pálivou bolestí. 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 zahrnující lokalizované erupce zejména na nohou a rukou (včetně těžkého syndromu ruka-noha), ale též na pažích, obličeji nebo hrudníku, často doprovázené svěděním. Erupce se zpravidla objevily během jednoho týdne po infuzi docetaxelu. Méně často byly zaznamenány těžké reakce, jako jsou 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 vpichu byly většinou mírné a vyskytly se ve formě hyperpigmentace, zánětu, zarudnutí nebo suché pokožky, flebitis nebo extravazátu a otoku žil.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii u karcinomu prsu:

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

	0,07 %).		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %).	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze; hypertenze; hemorhagie	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe (závažná: 2,7 %)		
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 5,3 %); Průjem (G3/4: 4 %); Nausea (G3/4: 4 %); Zvracení (G3/4: 3 %)	Zácpa (těžká: 0,2 %); Bolest břicha (těžká: 1 %); Gastrointestinální krvácení (těžké: 0,3 %)	Esofagitida (těžká: 0,4 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie; kožní reakce (G3/4: 5,9 %); Poruchy nehtů (těžké: 2,6 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie (závažná: 1,4 %).	Artralgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Retence tekutin (závažná: 6,5 %); Astenie (těžká 11,2 %); Bolest	Reakce v místě vpichu; Bolest na hrudi nekardiálního původu (závažná 0,4 %)	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (< 5 %); G3/4 vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 4 %); G3/4 vzestup AST (< 3%); G3/4 vzestup ALT (< 2%)	

Popis vybraných nežádoucích účinků docetaxelu 100 mg/m² v monoterapii

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Epizody krvácení spojené s trombocytopenií G3/4.

Poruchy nervového systému

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

Celkové poruchy a reakce po podání

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² v monoterapii u nemalobuněčného karcinomu plic:

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 7,8 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 91,7 %); Anemie (G3/4: 9,4 %); Febrilní neutropenie; Trombocytopenie (G4: 0,8 %)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 0,4 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4%)	

Srdeční poruchy		Srdeční selhání, Arytmie (nezávažná)	
Cévní poruchy			Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 3,3 %); Stomatitida (G3/4: 1,7 %); Zvracení (G3/4: 0,8%); Průjem (G3/4: 1,7 %).		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, Poruchy nehtů (závažné 0,4 %); Kožní reakce (nezávažné)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (závažná 8,1 %); Retence tekutin (těžká 1,2 %); Bolest	Lokální reakce po podání	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (< 2,5 %); G3/4 vzestup alkalické fosfatázy v krvi (< 2,5 %)	G3/4 vzestup AST (< 1 %); G3/4 vzestup ALT (< 1 %).

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Méně časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 5,7 %)		
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G4: 51,5 %); Anemie (G3/4: 6,9 %); Trombocytopenie (G4: 0,5 %).	Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita (G3/4: 2,5 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie		
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3: 3,7 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 2 %).		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,7 %)	Srdeční selhání
Cévní poruchy		Hypotenze (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 9,6 %), Zvracení (G3/4: 7,6 %),	Zácpa	

	Průjem (G3/4: 6,4 %), Stomatitida (G3/4: 2 %).		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie, Poruchy nehtů (závažné: 0,7 %), Kožní reakce (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (závažná: 0,5 %)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (těžká 9,9 %); Retence tekutin (závažná 0,7 %); Horečka (G3/4: 1,2 %)	Lokální reakce po podání; Bolest	
Vyšetření		G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (2,1 %); G3/4 vzestup ALT (1,3 %)	G3/4 vzestup AST (0,5 %); G3/4 vzestup alkalické fosfatázy v krvi (0,3 %)

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

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

	Bolest na hrudi, Třesavka.	
Vyšetření	Přírůstek tělesné hmotnosti	

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

Srdeční poruchy

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace		Kandidóza úst (G3/4: < 1 %)
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 63 %), Anemie (G3/4: 10 %)	Trombocytopenie (G3/4: 3 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1 %), Snížení chuti k jídlu	Dehydratace (G3/4: 2 %)
Poruchy nervového systému	Dysgeusie (G3/4: <1 %), Paresthesie (G3/4: <1 %)	Závratě; Bolest hlavy (G3/4: <1 %); Periferní neuropatie
Poruchy oka	Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %), Kašel (G3/4: <1 %), Epistaxe (G3/4: <1 %)
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida (G3/4: 18 %), Průjem (G3/4: 14 %), Nausea (G3/4: 6 %); Zvracení (G3/4: 4 %), Zápcha (G3/4: 1 %), Bolest břicha (G3/4: 2%); Dyspepsie	Bolest v nadbřišku, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Syndrom "ruka-noha" (G3/4: 24 %), Alopecie (G3/4: 6 %); Poruchy nehtů (G3/4: 2 %)	Dermatitida, Erytematózní vyrážka (G3/4: < 1 %), Zabarvení nehtů, Onycholýza (G3/4: 1 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové 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 %) Horečka (G3/4: 1 %), Únava/slabost (G3/4:	Letargie, Bolest.

	5 %), Periferní edém (G3/4: 1 %)	
Vyšetření		Úbytek hmotnosti, G3/4 vzestup bilirubinu v krvi (9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s prednisonem a prednizolonem u metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,3 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 32 %), Anemie (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenie (G3/4: 0,6 %), Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita (G3/4: 0,6 %)
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2 %); Dysgeuzie (G3/4: 0 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %)
Poruchy oka		Zvýšené slzení (G3/4: 0,6 %)
Srdeční poruchy		Snížení funkce levé komory srdeční (G3/4: 0,3 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Epistaxe (G3/4: 0 %), Dyspnoe (G3/4: 0,6 %), Kašel (G3/4: 0 %)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 2,4 %), Průjem (G3/4: 1,2 %), Stomatitida/faryngitida (G3/4: 0,9 %), Zvracení (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, Poruchy nehtů (nezávažné)	Exfoliativní vyrážka (G3/4: 0,3 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		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 %)	

Tabulkový přehled nežádoucích účinků adjuvantní léčby docetaxelem 75 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem u pacientů s pozitivními uzlinami (TAX 316) a negativními uzlinami (GEICAM 9805) karcinomu prsu - souhrnné údaje:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky	Vzácné nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 2,4 %), Neutropenická infekce (G3/4: 2,6 %).		
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 3 %), Neutropenie (G3/4: 59,2 %), Trombocytopenie (G3/4:		

	1,6 %), Febrilní neutropenie (G3/4: NA)		
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita (G3/4: 0,6 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 1,5 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie (G3/4: 0,6 %), Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 0,1 %)	Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0 %);	Synkopa (G3/4: 0 %), Neurotoxická (G3/4: 0 %), somnolence (G3/4: 0 %)
Poruchy oka	Konjunktivitida (G3/4: <0,1 %)	Zvýšené slzení (G3/4: <0,1 %)	
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 0,2 %)	
Cévní poruchy	Návaly horka (G3/4: 0,5 %)	Hypotenze (G3/4: 0 %), Flebitida (G3/4: 0 %)	Lymfedém (G3/4: 0 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 5 %), Stomatitida (G3/4: 6 %), Zvracení (G3/4: 4,2 %), Průjem (G3/4: 3,4 %); Zácpa (G3/4: 0,5 %)	Bolest břicha (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie (přetrvávající < 3%), Poruchy kůže (G3/4: 0,6%), Poruchy nehtů (G3/4: 0,4 %)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie (G3/4: 0,7 %); Artralgie (G3/4: 0,2 %)		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea (G3/4: NA)		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (G3/4: 10 %), Pyrexie (G3/4: NA), Periferní edém (G3/4: 0,2 %)		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti (G3/4: 0 %); Snížení tělesné hmotnosti (G3/4: 0,2 %)	

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

Poruchy nervového systému

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

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

Srdeční poruchy

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

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

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

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

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

Poruchy reprodukčního systému a prsu

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

měsíců) amenorea přetrvávala u 7 patientek (1,3 %) ze skupiny TAC a u 4 patientek (0,8 %) ze skupiny FAC.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl periferní edém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 119 ze 744 pacientů (16,0 %) ve skupině léčené TAC a u 23 ze 736 pacientů (3,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) periferní edém přetrvával u 19 pacientů (2,6 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientů (0,5 %) ze skupiny FAC. Ve studii TAX316 se během léčebného období vyskytl lymfedém a přetrvával během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 11 ze 744 pacientů (1,5 %) ve skupině léčené TAC a u 1 ze 736 pacientů (0,1 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) lymfedém přetrvával u 6 pacientů (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacienta (0,1 %) ze skupiny FAC. Ve studii TAX316 se vyskytla astenie během léčebného období a přetrvávala během doby sledování po léčbě po ukončení chemoterapie u 236 ze 744 pacientů (31,7 %) ve skupině léčené TAC a u 180 ze 736 pacientů (24,5 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (skutečný medián doby sledování po léčbě 8 let) astenie přetrvávala u 29 pacientů (3,9 %) ze skupiny TAC a u 16 pacientů (2,2 %) ze skupiny FAC.

Ve studii GEICAM 9805 se vyskytl periferní edém během léčebného období a přetrvával během doby sledování po léčbě u 4 pacientů (0,8 %) ve skupině léčené TAC a u 2 pacientů (0,4 %) ve skupině léčené FAC. Na konci sledování doby po léčbě (medián doby sledování po léčbě 10 let a 5 měsíců) periferní edém nepřetrvával u žádného pacienta (0 %) ze skupiny TAC a přetrvával u 1 pacienta (0,2 %) ze skupiny FAC. Lymfedém, který se vyskytl během léčebného období, přetrvával během doby sledování po léčbě u 5 pacientů (0,9 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientů (0,4 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě lymfedém přetrvával u 4 pacientů (0,8 %) ze skupiny TAC a u 1 pacienta (0,2 %) ze skupiny FAC. Astenie, která započala během léčebného období, přetrvávala během sledování po léčbě u 12 pacientů (2,3 %) ze skupiny TAC a u 4 pacientů (0,8 %) z FAC skupiny. Na konci sledování doby po léčbě astenie přetrvávala u 2 pacientů (0,4 %) ze skupiny TAC a u 2 pacientů (0,4 %) ze skupiny FAC.

Akutní leukémie / Myelodysplastický syndrom

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

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

Neutropenické komplikace

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

Neutropenické komplikace u pacientů léčených TAC s nebo bez primární profylaxi G-CSF (GEICAM 9805):

	<u>Bez primární G-CSF profylaxe</u> (n = 111) <u>n (%)</u>	<u>S primární G-CSF profylaxí</u> (n = 421) <u>n (%)</u>
Neutropenie (stupeň 4)	104 (93,7)	135 (32,1)

Febrilní neutropenie	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenická infekce	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenická infekce (stupeň 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté nežádoucí účinky	Časté nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Neutropenická infekce; Infekce (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie (G3/4: 20,9 %); Neutropenie (G3/4: 83,2 %); Trombocytopenie (G3/4: 8,8 %); Febrilní neutropenie	
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (G3/4: 1,7 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Poruchy nervového systému	Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 8,7 %)	Závrať (G3/4: 2,3 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 1,3 %)
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz (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 %); Nausea (G3/4: 16 %); Stomatitida (G3/4: 23,7 %); Zvracení (G3/4: 14,3 %)	Zácpa (G3/4: 1,0 %); Bolest břicha (G3/4: 1,0 %); Esofagitis/porucha polykání/bolesti při polykání (G3/4: 0,7 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %)	Svědění vyrážka (G3/4: 0,7 %); Poruchy nehtů (G3/4: 0,7 %); Exfoliace kůže (G3/4: 0 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 19,0 %); Horečka (G3/4: 2,3 %); Retence tekutin (závažná/život ohrožující: 1 %)	

Popis vybraných nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u adenokarcinomu žaludku:

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků docetaxelu 75 mg/m² podávaného v kombinaci s cisplatinou a 5-fluoruracilem u karcinomu hlavy a krku:

- Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX 323)

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

- Indukční chemoterapie následovaná chemoradioterapií (TAX 324)

Třídy orgánových	Velmi časté nežádoucí	Časté nežádoucí	Méně časté nežádoucí
-------------------------	------------------------------	------------------------	-----------------------------

systémů podle databáze MedDRA	účinky	účinky	účinky
Infekce a infestace	Infekce (G3/4: 3,6 %)	Neutropenická infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Nádorová bolest (G3/4: 1,2 %)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie (G3/4: 83,5 %); Anemie (G3/4: 12,4 %); Trombocytopenie(G3/4: 4,0 %); Febrilní neutropenie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Poruchy nervového systému	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4 %); Periferní senzorická neuropatie (G3/4: 1,2%)	Závrať (G3/4: 2,0 %); Periferní motorická neuropatie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy oka		Zvýšená tvorba slz	Konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy sluchu (G3/4: 1,2 %)		
Srdeční poruchy		Arytmie (G3/4: 2,0 %)	Ischemie myokardu
Cévní poruchy			Žilní poruchy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea (G3/4: 13,9 %); Stomatitida (G3/4: 20,7 %); Zvracení (G3/4: 8,4 %); 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 hemorhagie (G3/4: 0,4 %)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie (G3/4: 4,0 %); Svědění vyrážka	Suchá pokožka; Deskvamace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Letargie (G3/4: 4,0 %); Horečka (G3/4: 3,6 %); Retence tekutin (G3/4: 1,2 %); Edém (G3/4: 1,2 %)		
Vyšetření	Úbytek hmotnosti		Přírůstek hmotnosti

Postmarketingové zkušenosti

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Poruchy imunitního systému

Bylo hlášeno několik případů anafylaktického šoku, někdy fatálního.

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

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

Srdeční poruchy

Byly zaznamenány vzácné případy infarktu myokardu.

U pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, 5-fluoruracilem a/nebo cyklofosfamidem byla hlášena ventrikulární arytmie včetně ventrikulární tachykardie (frekvence není známo), někdy s fatálními následky.

Cévní poruchy

Vzácně byly hlášeny žilní tromboembolické příhody.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

Gastrointestinální poruchy

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

Vzácně byl zaznamenán výskyt dehydratace v důsledku poruchy trávicího traktu, včetně enterokolitidy a gastrointestinální perforace. Vzácně byly zaznamenány případy ileu nebo střevní obstrukce.

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Při léčbě docetaxelem byly hlášeny případy kožního lupus erythematodes, bulózní erupce jako erythema multiforme a závažné kožní nežádoucí účinky jako Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). V některých případech se mohou na jejich vzniku podílet další souběžné faktory. U docetaxelu byly hlášeny změny podobné sklerodermii, kterým obvykle předcházely periferní lymfedém. Byly hlášeny případy přetrvávající alopecie (frekvence není známo).

Poruchy ledvin a močových cest

Byla hlášena porucha funkce ledvin a selhání ledvin. Přibližně ve 20 % těchto případů nebyly žádné rizikové faktory pro akutní selhání ledvin jako je současné podávání nefrotoxických léčivých přípravků a gastrointestinálních poruch.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácně byla zaznamenána postradiační „recall“ reakce.

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

Retence tekutin nebyla doprovázena akutními epizodami oligurie nebo hypotenze. Vzácně byly zaznamenány dehydratace a plicní edém.

Poruchy metabolismu a výživy

Byly hlášeny případy nerovnováhy elektrolytů. Byly hlášeny případy hyponatremie, většinou spojené s dehydratací, zvracením a zápallem plic. Hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie byly pozorovány obvykle ve spojení s gastrointestinálními poruchami, a zejména s průjemem. Byl hlášen výskyt syndromu nádorového rozpadu, potenciálně fatální (s frekvencí není známo).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Vyskytlo se jen velmi málo případů 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 mukositida. Pacient má být léčen G-SCF co nejrychleji po zjištění předávkování. V případě potřeby má být nasazena jiná potřebná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

In vitro byla u docetaxelu v klonovacích testech zjištěna cytotoxicita vůči různým myším a lidským nádorovým buněčným řadám a proti čerstvě excidovaným lidským nádorovým buňkám. Docetaxel dosahuje vysokých nitrobuňčných koncentrací s dlouhým buněčným rezidenčním časem. Navíc bylo zjištěno, že docetaxel působí na některé, ale ne všechny, buněčné linie produkující nadměrné množství p-glykoproteinu kódovaného genem "multidrug" resistance.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

DOCETAXEL v kombinaci s doxorubicinem a cyklofosfamidem: adjuvantní léčba

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

Data z multicentrické otevřené randomizované studie podporují užití docetaxelu v adjuvantní léčbě pacientů 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 pacientů, kteří byli léčeni buď docetaxelem 75 mg/m² podaným jednou hodinu po doxorubicinu 50 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno TAC), nebo doxorubicinem 50 mg/m² následovaným fluoruracilem 500 mg/m² a cyklofosfamidem 500 mg/m² (rameno FAC). Oba režimy byly aplikovány jednou za 3 týdny, 6 cyklů. Docetaxel byl aplikován v jednorázové infuzi, ostatní léčivé přípravky byly podány jako intravenózní bolus v den 1. G-CSF byl podáván jako sekundární profylaxe u pacientů, kteří prodělali komplikovanou neutropenii (febrilní neutropenie, prolongovaná neutropenie nebo infekce). Pacientky 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 pacientky s pozitivitou estrogenních a/nebo progesteronových receptorů dostaly tamoxifen 20 mg denně po dobu až 5 let. Adjuvantní radioterapie byla zařazena dle směrnic příslušné instituce a byla provedena u 69 % pacientů v rameni TAC a 72 % pacientů v rameni FAC. Byly provedeny dvě průběžné a jedna finální analýza. První průběžná analýza byla naplánována 3 roky poté, co byla do studie zařazena polovina pacientů. Druhá průběžná analýza se uskutečnila po zaznamenání celkem 400 DFS případů, což znamenalo medián sledování 55 měsíců. Finální analýza byla provedena poté, co všichni pacienti absolvovali návštěvu lékaře po 10 letech sledování (pokud u nich nedošlo k DFS příhodě anebo nebylo sledování ukončeno dříve). Doba přežití bez onemocnění (DFS) byla primárním koncovým parametrem studie a celková doba přežití (OS) byla sekundárním koncovým parametrem studie z hlediska účinnosti.

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

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

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

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

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

Pacientky s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami vhodné k podávání chemoterapie (GEICAM 9805)

Údaje z multicentrické otevřené randomizované studie podporují použití docetaxelu v adjuvantní léčbě pacientů s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami, pro které je vhodná chemoterapie. 1060 pacientů bylo randomizováno buď do skupiny léčené docetaxelem v dávce 75 mg/m² podávané za jednu hodinu po doxorubicinu v dávce 50 mg/m² a cyklofosfamidu v dávce 500 mg/m² (539 pacientů ve větvi TAC) nebo do skupiny léčené doxorubicinem v dávce 50 mg/m² následovaným fluoruracilem v dávce 500 mg/m² a cyklofosfamidem v dávce 500 mg/m² (521 pacientů ve větvi FAC) jakožto adjuvantní léčbě pacientů s operabilním karcinomem prsu s negativními uzlinami s vysokým rizikem relapsu podle St. Gallen kritérií z roku 1998 (velikost nádoru > 2 cm a/nebo negativní ER a PR a/nebo vysoký histologický/nukleární stupeň (stupeň 2 až 3) a/nebo věk < 35 let). Oba léčebné režimy byly podávány jednou za 3 týdny v 6 cyklech. Docetaxel byl podáván jednododinovou infuzí, všechny ostatní léčivé přípravky byly podávány intravenózně 1. den každé tři týdny. Ve větvi TAC byl po randomizaci 230 pacientů nastaven primární profylaktický G-CSF jako povinný. Výskyt neutropenie stupně 4, febrilní neutropenie a neutropenické infekce byl snížen u pacientů, kteří dostávali primární profylaxi G-CSF (viz bod 4.8). V obou větvích dostávaly pacientky s nádory ER+ a/nebo PgR+ po posledním cyklu chemoterapie tamoxifen 20 mg jednou denně po dobu 5 let. Adjuvantní radioterapie byla podávána v souladu s postupy účastnického se zdravotnického zařízení, a to 57,3 % pacientů ve větvi TAC a 51,2 % pacientů ve větvi FAC.

Byla provedena jedna primární analýza a jedna aktualizovaná analýza. Primární analýza byla provedena poté, co všechny pacientky dosáhly více než 5 let sledování po léčbě (medián sledování 77 měsíců).

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

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

Při mediánu sledování 77 měsíců byla celková doba přežití (OS) delší ve větvi TAC, kdy u pacientů léčených TAC došlo k 24% snížení rizika úmrtí v porovnání s FAC (poměr rizik = 0,76, 95% IS (0,46-1,26, $p = 0,29$)). Rozložení OS však nebylo signifikantně odlišné v obou skupinách.

Při mediánu sledování 10 let a 5 měsíců bylo u pacientek léčených TAC bylo zjištěno 9% snížení rizika úmrtí v porovnání s pacientkami léčenými FAC (poměr rizika = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

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

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

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

Analýza podskupin – Studie adjuvantní terapie u pacientů s karcinomem prsu s negativními uzlinami (analýza populace zamýšlené léčit):

Podskupina pacientů	Počet pacientů ve skupině TAC	Přežití bez projevů nemoci	
		Poměr rizik*	95% IS
Celkem	539	0,68	0,49-0,93
Věková kategorie 1			
< 50 let	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 let	279	0,67	0,43-1,05
Věková kategorie 2			
< 35 let	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 let	497	0,73	0,52-1,01
Stav hormonálních receptorů			
Negativní	195	0,7	0,45-1,1
Pozitivní	344	0,62	0,4-0,97
Velikost nádoru			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologický stupeň			
Stupeň 1 (včetně nehodnoceného stupně)	64	0,79	0,24-2,6
Stupeň 2	216	0,77	0,46-1,3
Stupeň 3	259	0,59	0,39-0,9
Stav menopauzy			
Pre-menopauzální	285	0,64	0,40-1

Pomenopauzální	254	0,72	0,47-1,12
----------------	-----	------	-----------

*poměr rizik (TAC/FAC) méně než 1 naznačuje, že léčba TAC je spojena s delším přežitím bez projevů nemoci než FAC.

Byla provedena ověřovací analýza podskupin ohledně přežití bez projevů nemoci u pacientů, kteří splnili St. Gallen kritéria chemoterapie z roku 2009 (ITT populace), která je prezentována níže:

	TAC	FAC	Poměr rizik (TAC/FAC)	
Podskupiny	(n=539)	(n=521)	(95% IS)	hodnota p
Splnění relativní indikace pro chemoterapii ^a				
Ne	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Ano	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin a cyklofosfamid

FAC = fluoruracil, doxorubicin a cyklofosfamid

IS = interval spolehlivosti; ER = estrogenový receptor

PR = progesteronový receptor

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

Odhadovaný poměr rizik byl určen pomocí Coxova proporcionálního modelu rizik s terapeutickou skupinou jako faktorem.

DOCETAXEL v monoterapii

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

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

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

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

Otevřená, multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávala monoterapii docetaxelu s paklitaxelem v léčbě pokročilého karcinomu prsu. Před zahájením studie byli pacienti předléčeni antracykliny. Randomizováno bylo celkem 449 pacientů. Byl jim podáván buď docetaxel v monoterapii v dávce 100 mg/m² ve formě 1-hodinové infuze, nebo paklitaxel 175 mg/m² 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 průměrnou dobu 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 jedna velká randomizovaná studie fáze III zahrnující 429 pacientů s dosud neléčeným metastazujícím onemocněním. Byla porovnávána kombinace doxorubicin (50 mg/m²) a docetaxel (75 mg/m²) (rameno AT) proti kombinaci doxorubicinu (60 mg/m²) s cyklofosfamidem (600 mg/m²) (rameno AC). Oba režimy byly podávány v den 1 každé 3 týdny.

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

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

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

DOCETAXEL v kombinaci s trastuzumabem

Docetaxel v kombinaci s trastuzumabem byl studován při léčbě nemocných s karcinomem prsu s overexpresí HER2, které neprodělaly předchozí léčbu chemoterapií pro metastatické onemocnění. Bylo randomizováno 186 nemocných, které užívaly docetaxel 100 mg/m² s trastuzumabem nebo bez něj; 60 % nemocných užívalo 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 týkající se účinnosti jsou shrnuty v tabulce:

Parametr	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Procento odpovědi (95% CI)	61 % (50 - 71)	34 % (25 - 45)
Střední doba trvání odpovědi	11,4 (9,2 - 15,0)	5,1 (4,4 - 6,2)

(měsíce) (95% CI)		
Střední doba do progresu (TTP) (měsíce) (95% CI)	10,6 (7,6 - 12,9)	5,7 (5,0 - 6,5)
Střední doba přežití (měsíce) (95% CI)	30,5 ² (26,8 – ne)	22,1 ² (17,6 - 28,9)

ne – nestanovený nebo dosud nedosažen

¹ Analýza celého souboru (intent-to-treat)

² Odhadovaná střední doba přežití

DOCETAXEL v kombinaci s kapecitabinem

Data z jedné multicentrické mezinárodní srovnávací studie fáze III podporují použití docetaxelu v kombinaci s kapecitabinem pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání předchozí léčby zahrnující antracyklin. Do studie bylo randomizováno 255 pacientek do ramene docetaxel (75 mg/m² v jednod hodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny) a kapecitabin (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou pauzou 1 týden). 256 pacientů bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² v jednod hodinové intravenózní infuzi každé 3 týdny). Přežití bylo vyšší v rameni kombinujícím docetaxel a kapecitabin ($p = 0,0126$). Střední doba přežití byla 442 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 352 dní (docetaxel samotný). Celkové procento odpovědi u všech randomizovaných pacientů (hodnoceno řešitelem) bylo 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) versus 29,7 % (docetaxel samotný); $p = 0,0058$. Doba do progresu onemocnění byla delší u kombinace docetaxel + kapecitabin ($p < 0,0001$). Střední doba do progresu byla 186 dní (docetaxel + kapecitabin) versus 128 dní (docetaxel samotný).

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Pacienti dříve léčení chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie

Ve studii fáze III u dříve léčených pacientů byly doba do progresu (12,3 týdne versus 7 týdnů) a celkové přežití významně delší při léčbě docetaxelem v dávce 75 mg/m² než u nejlepší podpůrné léčby (Best Supportive Care – BSC). Rovněž procento jednoletého přežití bylo signifikantně vyšší u docetaxelu (40 %) než u BSC (16 %).

U pacientů léčených docetaxelem v dávce 75 mg/m² 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 pacientů a střední doba trvání odpovědi byla 26,1 týdne.

DOCETAXEL v kombinaci s platinou u pacientů bez předchozí chemoterapie

Do studie fáze III bylo zařazeno 1218 pacientů s neresekovatelným NSCLC stádia IIIB nebo stádia IV, s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) 70 % a více, kteří dosud nebyli léčení chemoterapií pro toto onemocnění. Randomizováni byli buď k léčbě docetaxelem (T) 75 mg/m² v jednod hodinové infuzi bezprostředně následované cisplatinou (Cis) 75 mg/m² podané během 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě docetaxelem 75 mg/m² v jednod hodinové infuzi v kombinaci s karboplatinou (plocha pod křivkou – AUC 6 mg/ml.min) po dobu 30 – 60 minut každé tři týdny, nebo k léčbě vinorelbinem (V) 25 mg/m² aplikovaným po dobu 6 – 10 minut v den 1, 8, 15 a 22, s následnou aplikací cisplatinou 100 mg/m² v den 1 s opakováním každé 4 týdny.

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

	Tcis n = 408	Vcis n = 404	Statistická analýza
--	-----------------	-----------------	---------------------

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

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

Sekundární cíle zahrnovaly: změnu bolesti, celkové hodnocení kvality života pomocí dotazníků Euro QoL-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 V Cis prokázána ani ekvivalence, ani horší účinnost.

Karcinom prostaty

Bezpečnost a účinnost docetaxelu v kombinaci s prednizonem nebo prednizolonem u pacientů s karcinomem prostaty neodpovídajícím na hormonální léčbu byla hodnocena v randomizované multicentrické studii fáze III. Ve studii bylo randomizováno 1006 pacientů s koeficientem tělesné výkonnosti dle Karnovského (KPS) ≥ 60 % do následujících ramen:

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

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

U pacientů, kteří byli léčeni docetaxelem každé tři týdny, bylo zaznamenáno signifikantně delší celkové přežití ve srovnání s pacienty léčenými mitoxantronem. Prodloužení přežití pozorované v rameni s týdenním docetaxelem nebylo statisticky významné při 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	Mitoxantrone každé 3 týdny
Počet pacientů	335	334	337
Střední doba přežití (měsíce)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0 - 21,2)	(15,7 - 19,0)	(14,4 - 18,6)
Poměr rizik	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 - 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
Hodnota p†*	0,0094	0,3624	--
Počet pacientů	291	282	300
Procento PSA** odpovědi	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
Hodnota p*	0,0005	< 0,0001	--
Počet pacientů	153	154	157

Procento snížení bolesti (%) 95% CI	34,6 (27,1 - 42,7)	31,2 (24,0 - 39,1)	21,7 (15,5 - 28,9)
Hodnota p*	0,0107	0,0798	--
Počet pacientů	141	134	137
Procento odpovědi nádoru (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
Hodnota p*	0,1112	0,5853	--

†Stratifikovaný log rank test

*Práh statistické významnosti = 0,0175

**PSA: Prostatický specifický antigen

Vzhledem k tomu, že při podávání docetaxelu každý týden byl zaznamenán mírně lepší bezpečnostní profil než při podávání docetaxelu jedenkrát za 3 týdny, je možné, že pro některé pacienty 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/m² v den 1) v kombinaci s cisplatinou (C) (75 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (F)(750 mg/m² denně po dobu 5 dní) nebo cisplatinou (100 mg/m² v den 1) a fluoruracilem (1000 mg/m² denně po dobu 5 dní). Délka cyklu léčby byla 3 týdny v rámci TCF a 4 týdny v rámci CF. Medián počtu léčebných cyklů na 1 pacienta byl 6 (v rozmezí 1-16) v rámci TCF a 4 (v rozmezí 1-12) v CF rameni. Doba do progresu (TTP) byla primárním cílem studie. Snížení rizika progresu bylo 32,1 % a bylo spojeno s výrazně delším TTP (p = 0,0004) ve prospěch TCF ramene. Celková doba přežití byla také výrazně delší (p = 0,0201) ve prospěch TCF ramene se snížením rizika úmrtnosti o 22,7 %. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v následující tabulce:

Účinnost docetaxelu v léčbě pacientů s adenokarcinomem žaludku

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

* Nestratifikovaný log rank test

Analýzy podskupin podle věku, pohlaví a rasy ukázaly vždy větší 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 soustavně ukazují zlepšení ve prospěch TCF ramene. U pacientů léčených TCF byla prodloužena doba do dosažení 5 % konečné deteriorace celkového zdravotního stavu v dotazníku QLQ-C30 ($p = 0,0121$) a prodloužena doba k definitivnímu zhoršení KPS ($p = 0,0088$) ve srovnání s pacienty léčenými CF.

Karcinom hlavy a krku

• Indukční chemoterapie následovaná radioterapií (TAX323)

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

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

Cílová hodnota	Docetaxel +Cis + 5-FU n = 177	Cis + FU n = 181
Medián přežití bez další progresse (měsíce) (95% CI)	11,4 (10,1 - 14,0)	8,3 (7,4 - 9,1)

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

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

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

**Logrank test

*** Chi-square test

Parametry kvality života

U pacientů 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 tak, aby měřila srozumitelnost řeči, schopnost jíst na veřejnosti a stav potřebné diety, dopadly jednoznačně ve prospěch TPF v porovnání s PF. Medián času do prvního zhoršení WHO výkonnostního stavu byl signifikantně delší v TPF větvi v porovnání s PF větví. Skóre intenzity bolesti se během léčby zlepšilo u obou skupin a vykazovalo adekvátní zvládnutí bolesti.

- Indukční chemoterapie, následovaná chemoradioterapií (TAX324)

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

protokolu (TPF/CRT). Pacienti v kontrolním rameni užívali cisplatinu (P) 100 mg/m² v 30minutové až tříhodinové infuzi 1. den, následovanou kontinuální intravenózní infuzí fluoruracilu (F) 1000 mg/m²/den od 1. dne do 5. dne. Cykly byly opakovány každé 3 týdny celkem třikrát. Všichni pacienti, u nichž nedošlo k progresi onemocnění, byli podle protokolu (PF/CRT) léčeni chemoradioterapií.

Pacienti v obou léčebných ramenech podstoupili po úvodní chemoterapii s minimálním odstupem 3 týdny a ne později než 8 týdnů (den 22 až den 56 posledního cyklu indukční chemoterapie) 7týdenní chemoradioterapii. Během radioterapie byla podávána karboplatina (AUC 1,5) formou jednod hodinové 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 užívali 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 úmrtí v porovnání s PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% confidence interval (CI) = 0,54 - 0,90) v celkovém mediánu doby sledování 41,9 měsíců. Sekundární cíl, doba do progresu (PFS), prokázal 29% redukcí rizika progresu nebo úmrtí 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):

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

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

* nepřizpůsobený log-rank test

** nepřizpůsobený log-rank test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

*** Chi square test, nepřizpůsobený mnohonásobnému porovnávání

NA-neuplatňuje se

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetika docetaxelu byla hodnocena ve studiích fáze I u pacientů s tumory po aplikaci dávky 20 až 115 mg/m². Kinetický profil docetaxelu je nezávislý na dávce a odpovídá 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 výstupem docetaxelu z periferního kompartmentu.

Distribuce

Po podání dávky 100 mg/m² jednododinovou infuzí bylo dosaženo střední hodnoty vrcholu plazmatické hladiny 3,7 µg/ml spolu s odpovídající plochou pod křivkou (AUC) 4,6 h*µg/ml. Střední hodnoty celotělové clearance byly 21 l/h/m² a distribuční objem v ustáleném stavu 113 l. Rozptyl celotělové clearance byl mezi jedinci zhruba 50 %. Docetaxel je vázán z více než 95 % na proteiny plazmy.

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví

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

Porucha funkce jater

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

Retence tekutin

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

Kombinovaná terapie

Doxorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatina

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

Cisplatina a fluoruracil

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

Prednison a dexametason

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

Prednison

Nebyl zaznamenán žádný vliv prednisonu na farmakokinetiku docetaxelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenní potenciál docetaxelu nebyl studován.

Bylo prokázáno, že docetaxel je genotoxický aneugenním mechanismem 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 ani 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

Bezvodá kyselina citronová
Makrogol 300
Polysorbát 80
Ethanol 96%

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření:

28 dní.

Podmínky uchovávání po prvním otevření:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Doba použitelnosti po naředění:

Infuzní roztok docetaxelu je přesycený roztok, který proto může během času krystalizovat/vysrážet se. Infuzní roztok je před použitím nutno pečlivě vizuálně zkontrolovat na výskyt sraženiny. Pokud infuzní roztok není čirý nebo jeví známky vysrážení, musí se zlikvidovat.

Fyzikální a chemická stabilita po naředění 5% roztokem glukózy (0,30 mg/ml) nebo 0,9% roztokem chloridu sodného (0,74 mg/ml) byla prokázána po dobu 4 hodin, pokud je roztok uchováván při teplotě mezi 2 a 8 °C a chráněn před světlem, nebo při teplotě do 25 °C bez ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po naředění v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

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

Uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z čirého skla typu I s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, s ochranným plastovým přebalem (Onco-Safe nebo smršťovací folie) nebo bez něj. Onco-Safe ani smršťovací folie nepřicházejí do kontaktu s léčivým přípravkem a poskytují dodatečnou ochranu při transportu, čímž je zajištěna vyšší míra ochrany pro zdravotnický personál.

Docetaxel Ebewe je dostupný v individuálním balení obsahujícím 1 lahvičku (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Docetaxel Ebewe je dostupný ve vícečetných baleních obsahujících 5 nebo 10 lahviček (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infuzní roztok docetaxelu je přesycený roztok, který proto může během času krystalizovat/vysrážet se. Infuzní roztok připravený z přípravku Docetaxel Ebewe je před použitím nutno pečlivě vizuálně zkontrolovat na výskyt sraženiny. Pokud infuzní roztok není čirý nebo jeví známky vysrážení, musí se zlikvidovat.

Z mikrobiologického hlediska je nutno přípravek použít ihned.

Kontrola před použitím

Docetaxel Ebewe je nutno před naředěním vizuálně zkontrolovat na výskyt částic a změnu zbarvení. Pokud koncentrát není čirý nebo jeví známky vysrážení, musí se zlikvidovat.

Příprava infuzního roztoku

Koncentrát se před použitím musí naředit.

Infuzní roztoky musí být připraveny buď s použitím 0,9% roztoku chloridu sodného nebo s 5% roztokem glukózy a podány ve formě intravenózní infuze.

Pokud se injekční lahvičky uchovávají v chladničce, nechte potřebný počet injekčních lahviček přípravku Docetaxel Ebewe před použitím stát při teplotě do 25 °C, dokud roztok nedosáhne pokojové teploty.

Potřebný objem roztoku může být natažen přímo z injekční lahvičky.

Pro přípravu dávky potřebné pro pacienta může být zapotřebí obsahu více než jedné injekční lahvičky. Podle dávky potřebné pro pacienta vyjádřené v mg asepticky natáhněte odpovídající objem roztoku obsahujícího 10 mg/ml docetaxelu z potřebného množství injekčních lahviček s použitím kalibrované injekční stříkačky s jehlou. Například pro přípravu dávky 140 mg docetaxelu bude zapotřebí 14 ml docetaxelu, koncentrátu pro infuzní roztok.

Potřebný objem přípravku Docetaxel Ebewe se musí injikovat jedinou injekcí (jeden bolus) do infuzního vaku nebo infuzní lahve o objemu 250 ml obsahujícího buď 5% roztok glukózy nebo 0,9% infuzní roztok chloridu sodného.

Pokud je zapotřebí dávka docetaxelu vyšší než 200 mg, použijte větší objem infuzního vehikula tak, aby koncentrace docetaxelu nepřekročila 0,74 mg/ml.

Infuzní vak nebo infuzní lahev promíchejte ručně opatrným obracením a otáčením kontrolovaně tak, aby se netvořila pěna. Během přípravy a přepravy k podání pacientovi je nutno se vyhnout třepání nebo silným otřesům.

Připravený infuzní roztok docetaxelu je stabilní po dobu až 4 hodin a musí se během těchto 4 hodin použít, včetně uchovávání a jedné hodiny trvání infuze podávané pacientovi. Tato infuze se musí podávat asepticky při pokojové teplotě (do 25 °C) a za normálního osvětlení.

Infuzní roztok připravený z přípravku Docetaxel Ebewe je před použitím nutno pečlivě vizuálně zkontrolovat na výskyt sraženiny. Pokud infuzní roztok není čirý nebo jeví známky vysrážení, musí se zlikvidovat.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Při přípravě infuzního roztoku se nedoporučuje použít vybavení nebo nástrojů z měkčeného PVC. Aby se zabránilo expozici pacienta změkčovadlu DEHP (di-2-ethyl ftalát), které může být uvolňováno z PVC

infuzních vaků nebo souprav, hotový infuzní roztok přípravku Docetaxel Ebewe má být uchováván v lahvích nebo plastových vacích (polypropylenových nebo polyolefinových) a podáván pomocí infuzních setů potažených polyetylenem.

K minimalizaci potenciálu k vysrážení infuzního roztoku se doporučuje použít infuzní vaky. Skleněné lahve se nedoporučují.

pH a osmolalita rekonstituovaného roztoku

0,3 mg/ml v 5% roztoku glukózy: pH $\approx$ 3,6; 517 mosmol/kg

0,74 mg/ml v 0,9% roztoku NaCl: pH $\approx$ 3,3-3,6; 849 mosmol/kg

Pokyny pro bezpečné zacházení s cytostatiky

Těhotné ženy nesmí manipulovat s cytotoxickými přípravky. Ředění léčivého přípravku smí provádět pouze vyškolený personál. Tato činnost se smí provádět pouze v k tomu určených prostorách. Tato práce musí být prováděna pouze na povrchu pokrytém absorpčním papírem s plastovou podložkou.

Je nutno použít vhodné ochranné rukavice, masku a oblečení. Je třeba zabránit náhodnému kontaktu léčivého přípravku s kůží nebo sliznicemi; postižená oblast musí být okamžitě důkladně omyta mýdlem a vodou. Pokud dojde k náhodné kontaminaci oka, musí být okamžitě důkladně propláchnuto vodou.

Na všech stříkačkách, jehlách a setech používejte luer koncovky. Doporučuje se použít jehly s větším průměrem pro minimalizaci tlaků a tvorby aerosolu. Ta může být minimalizována také použitím odvodušňovací jehly.

Všechny nepoužitý přípravek musí být zlikvidován. S veškerým materiálem použitým pro ředění přípravku Docetaxel Ebewe musí být zacházeno se zvláštní opatrností. Nespotřebovaný přípravek a kontaminovaný materiál musí být umístěny do vaků určených pro vysoce rizikový odpad. Ostré předměty (jehly, stříkačky, lahvičky apod.) musí být umístěny do dostatečně odolných sběrných nádob. Personál, který tento odpad shromažďuje a manipuluje s ním, si musí být vědom rozsahu nebezpečí. S veškerým nepoužitým nebo odpadním materiálem se musí zacházet podle standardních postupů platných pro cytotoxické látky. Všechny přebývající roztok léčivého přípravku musí být zlikvidován naředěný v dostatečně velkém množství vody.

Tento léčivý přípravek je určen k vícenásobnému použití, viz bod 6.3.

Podání:

Docetaxel Ebewe je určen pouze k intravenóznímu podání.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Rakousko

8. REGISTRČNÍ ČÍSLO

44/081/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 1. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 11. 2023